

Spezifische Erkrankungen im Hals-Nasen-Ohrenbereich:

Listeriose, Brucellose, Syphilis

von

HANS WERNER RIEDEL

aus Nürnberg

1975 # 4 1 1

Aus der Phoniatischen und Pädaudiologischen Abteilung (Abteilungs-
vorsteher: Prof. Dr. G. Kittel) der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohren-
krankheiten der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. M. E. Wigand)

Spezifische Erkrankungen im Hals-Nasen-Ohrenbereich:
Listeriose, Brucellose, Syphilis

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

dem

Fachbereich Medizin

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

HANS WERNER RIEDEL

aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. G. Kittel

Korreferent: Prof. Dr. M.E. Wigand

Tag der mündlichen Prüfung: 03. November 1975

Für die Überlassung des Themas dieser
Arbeit, die Unterstützung und Beratung,
möchte ich Herrn Prof. Dr. G. Kittel
herzlich danken.

D I E L I S T E R I O S E

Gliederung:

- I DEFINITION UND GESCHICHTE
- II BAKTERIOLOGIE
- III DISPOSITION, JAHRESZEITLICHE VERTEILUNG
- IV INFektionsmodus
- V PATHOLOGISCHE ANATOMIE, HISTOLOGIE
- VI NACHWEIS DER LISTERIOSE
 - 1.) Bakteriologischer Nachweis
 - 2.) Serologie
 - 3.) Hauttest
- VII FORMEN DER LISTERIOSE
 - 1.) Die Neugeborenenlisteriose
 - 2.) Die Schwangeren-Listeriose
 - 3.) Die Listeriose des Zentralnervensystems
 - 4.) Die glanduläre Listeriose
 - 5.) Die lokale Listeriose
 - 6.) Die chronisch-septische Listeriose
- VIII THERAPIE
- IX PROPHYLAXE
- X LITERATUR

I D E F I N I T I O N U N D G E S C H I C H T E

Die Listeriose ist eine bei Menschen und Tieren vorkommende, universal verbreitete, bakterielle Infektionskrankheit, die durch *Listeria monocytogenes* hervorgerufen wird. Dieser Keim wurde erstmals 1924 von Murray, Webb und Swann (40) bei einer Stallepidemie unter Kaninchen und Meerschweinchen in den Laboratorien von Cambridge entdeckt und wegen der auffallenden Monocytose im Blut erkrankter Tiere "*Bacterium monocytogenes*" genannt. Pirie (43) nannte den gleichen Keim, den er 1927 aus Wüstenspringmäusen isolierte, zu Ehren Listers "*Listerella hepatica*" und schlug 1940 die heute fast ausschließlich verwendete Bezeichnung "*Listeria monocytogenes*" vor.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Listeriose unter anderen Namen wie Pseudotuberkulose, Argentophilensepsis und miliare Granulomatose des Neugeborenen schon früher beschrieben wurde (22, 64, 3, 53). Sie galt zunächst als Zooanthroponose, da menschliche Erkrankungen, wenn sie gefunden wurden, gelegentlich auf das Tierreich zurückgeführt werden konnten. Heute kann man die Krankheit auch zu den Sapro- oder Geonosen rechnen, da der Erreger auch in Silage, Bodenproben und Kläranlagen gefunden wurde (44).

Bis Anfang 1950 waren im Schrifttum erst etwa 50 Listeriosefälle beim Menschen beschrieben, bei Tieren dagegen schon einige Tausend. In Deutschland wurde 1951 die erste menschliche *Listeria*-Infektion am Bonner Hygieneinstitut diagnostiziert. Inzwischen ist die Zahl der durch Erregernachweis gesicherten Fälle in beiden Teilen Deutschlands auf mehrere Tausend angewachsen. Trotzdem ist anzunehmen, daß es noch eine große Dunkelziffer von Listeriosefällen gibt, die durch Nichterkennen oder Fehldiagnose zustandekommt.

Da die Listeriose zu einem großen Teil auch diaplasentär auf den Föten übertragen wird, zählt sie neben Toxo-

plasmose, Zytomegalie und Röteln zu den wichtigsten pränatalen Infektionen. Sie ist in der Bundesrepublik nicht meldepflichtig, während sie in der DDR der Meldepflicht unterliegt.

II B A K T E R I O L O G I E

Listeria monocytogenes zählt zur Gruppe der Corynebakterien. Es handelt sich um ein grampositives, sporenloses Kurzstäbchen von ca. 0,5 µm Breite und 1 - 3 µm Länge, das sich mit Hilfe mehrerer Geißeln bewegen kann. Allerdings ist die Beweglichkeit temperaturabhängig. Zwischen 20 und 30° C ist sie optimal ausgeprägt, während sie bei 37° C wesentlich geringer ist, da meist nur eine Geißel ausgebildet ist. Dies ist in diagnostischer Hinsicht sehr wichtig, da bei Nichtbeachtung leicht Fehlbestimmungen erfolgen können.

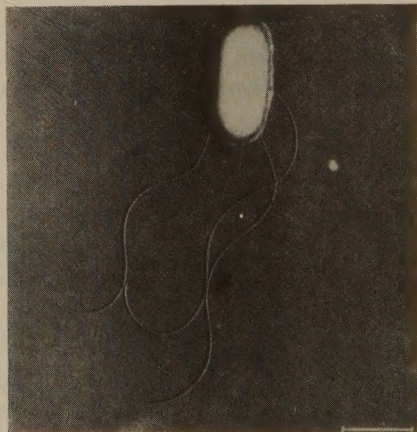


Abb. 1: *Listeria monocytogenes*
(Erdmann, Seeliger nach
Bader in: Infektions-
krankheiten (16))

Die Abgrenzung der *Listeria monocytogenes* gegenüber anderen Keimarten ist nur kulturell-biochemisch möglich, da bakterioskopisch wegen der morphologischen Ähnlichkeit z. B. zu Pneumokokken, Enterokokken usw. nur eine Verdachtsdiagnose gestellt werden kann. Der Keim ist anspruchslos und wächst unter aeroben und mikroaerophilen Bedingungen auf allen Bakterienmedien. Daß er sehr widerstandsfähig ist, beweist die Tatsache, daß er schon bei Temperaturen von $+4^{\circ}$ (bis 38°C) wächst (14, 16, 46, 54).

Da *Listeria monocytogenes* begeißelt ist, besitzt sie Körper-(O)- und Geißel-(H)-Antigene. Außerdem wurden noch typenspezifische Antigene nachgewiesen. Dies läßt eine Unterscheidung in mindestens sechs Serotypen mit sechzehn Subtypen zu, die jedoch klinisch ohne Bedeutung ist. Warum allerdings gerade die Serotypen 1 und 4b meist die Erkrankung beim Menschen hervorrufen, ist noch ungeklärt (44, 46).

III D I S P O S I T I O N

Nachdem die Listeriose offensichtlich in der Perinatalzeit überwiegt, ist eine A l t e r s d i s p o s i t i o n gegeben. Danach erfolgt kein kontinuierlicher Abfall, sondern es treten sporadische Listeriosen im späten Säuglingsalter, sowie im Kleinkind- und Schulalter auf. Die Schwangerenlisteriose stellt dann den nächsten Gipfel in der Häufigkeit dar (14).

Eine G e s c h l e c h t s d i s p o s i t i o n läßt sich - außer natürlich bei der Schwangerenlisteriose - nicht feststellen. Über die j a h r e s z e i t l i c h e V e r t e i l u n g der Listeriosefälle gibt es noch keine einheitliche Auffassung. Potel (46) sieht das Gros in den Sommermonaten mit Gipfel im August,

während Menčíková (38) eine Häufung im September beobachtete und Fink (18) Gipfel im Frühsommer und Herbst fand. Seeliger hält eine Saisongebundenheit für unwahrscheinlich (14). Auch die Frage der beruflichen Disposition ist noch nicht endgültig geklärt. Beruflich besonders exponierte Gruppen wie Schlachter, Tierpfleger und -ärzte, sowie landwirtschaftliche Arbeiter wurden besonders untersucht. Seeliger und Mitarbeiter (57) fanden dabei, daß gerade diese Berufsgruppen die geringsten serologischen Hinweise auf Antikörper hatten, die im Sinne einer bestehenden oder durchgemachten Listeriose hätten gedeutet werden können. Bojsen-Møller (8) und Larsson (35) stellten fest, daß sich beispielsweise bei Schlachthofarbeitern Listerien im Darm ansiedeln, die mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Seeliger, Winkhaus, Andries und Viebahn (57) fanden daraufhin, daß eine nicht unerhebliche Anzahl von Menschen *Listeria monocytogenes* im Darm beherbergten. Die Größenordnung gaben sie mit $10^7 - 10^8$ pro Gramm Stuhlmasse an (mehr als Colibakterien). Diese Personen sind also Träger und Ausscheider, ohne daß in ihrer Umgebung Krankheitsfälle auftreten.

Man nahm zunächst an, daß diese Darmbesiedlung, wenn sie mit einer Schwangerschaft zusammentrifft, immer die Komplikationen einer Schwangerenlisteriose hervorruft. Dies muß aber nicht der Fall sein. Kampelmacher (30) hat inzwischen in Stuhlproben von gesunden Schwangeren bis zu 60 % Listerienbesiedlung festgestellt. Wenn sich diese Ergebnisse bestätigen, so schließt Seeliger (16) daraus, daß die *Listeria monocytogenes* zu einem "normalen" Darmbewohner werden könnte. Dies würde auch die weitverbreiteten Listeriatiter und die vielen Mißerfolge bei der Suche nach der exogenen Herkunft des Erregers erklären.

Plassmann (44) schließt deshalb, daß das Angehen einer Listerien-Infektion einen Hinweis für das Vorliegen einer

immunologischen Abwehrschwäche gibt, ähnlich wie bei Soorpilzen und Candida. Deshalb sollte man bei schweren septischen Verlaufsformen der Listeriose auch an ein eventuelles malignes Grundleiden denken.

IV I N F E K T I O N S M O D U S

Der Übertragungszeitpunkt braucht also nicht mit dem Angehen der Infektion zusammenfallen, sondern kann irgendwann vorher liegen. Als Infektionsquelle kommen dabei Mensch und Tier samt ihren Ausscheidungsprodukten in Frage. Nahrungsmittel wie listerienverseuchte Milch, rohes Fleisch, unerhitzte Bodenfrüchte stehen hier im Vordergrund. Aber auch Kontakt- und Schmierinfektionen spielen eine Rolle, wobei vor allem die Schleimhäute und verletzte Hautstellen als Eintrittspforten dienen. Eine weitere Möglichkeit der Infektion über die Lunge bietet die Inhalation listerienhaltigen Staubes in Ställen usw.

Von den lokalen Eintrittspforten wie Rachen, Nase und Mittelohr werden die Keime häufig in die Hirnhäute, das Gehirn und das Rückenmark verschleppt und führen zur Listeriose des Zentralnervensystems (37). Dabei werden verschiedene Ausbreitungswege diskutiert. Holle (25) nimmt eine Ausscheidung der Listerien durch den Plexus chorioideus und die weitere Ausbreitung mit dem Liquorstrom durch sämtliche Ventrikel an. Belin (5), Asahi (4), Palaske (42) und Roulet (50) schließen aus ihren klinischen und histopathologischen Befunden bei Tieren und Menschen auf eine mögliche Infektionsausbreitung an Nervenfasern entlang, da sie jeweils entzündliche Erscheinungen an den Trigeminafasern und eine auf das medullo-pontine Gebiet beschränkte Lokalisation der cerebralen Veränderungen fanden.

Die Ausbreitung in die am häufigsten befallene Leber vollzieht sich über die Pfortader (18). Endogene Infektionen erfolgen, wie schon erwähnt, durch bereits im Darm angesiedelte Listerien. Bei der Neugeborenenlisteriose erfolgt die Infektion in der Regel diaplazentar, aber auch eine Aspiration listerienhaltigen Fruchtwassers wird in Erwägung gezogen (46, 59).

V P A T H O L O G I S C H E A N A T O M I E ,
 H I S T O L O G I E

Im Verlauf der Listeriose zeichnen sich zwei reaktive Formen ab:

- a) die g r a n u l o m a t ö s e E n t z ü n d u n g ,
die sich durch die Bildung typischer miliärer Granulome, der sog. "Listeriome" auszeichnet. Sie kommen vor allem in Leber, Milz und Nebennieren, aber auch in den Lungen, Hirnhäuten, Nieren, Lymphknoten, Herzmuskel, sowie im Ösophagus, im Darm, an der Rachenhinterwand, den Tonsillen und an der Haut vor. Die kleinen, an miliäre Tuberkel erinnernden Knötchen von graugelber Farbe stellen die Reaktion des Retikuloendothelialen Systems auf eine septisch-hämatogene Ausbreitung des Erregers dar (25, 49).

Die Listeriengranulome zeigen einen charakteristischen Aufbau, obwohl sie alle Übergänge von Rundzellinfiltraten über Nekroseherde bis zur bindegewebigen Vernarbung zeigen. Diese verschiedenen Stadien weisen auf unterschiedliche Phasen der hämatogenen Ausbreitung hin. Nach Hagemann, Simon und Bienengräber (20) zeigt sich das h i s t o l o g i s c h e Bild der Granulome am deutlichsten in der Leber und den Nebennieren. Nach einem initialen herdförmigen Parenchymuntergang mit Gitterfaserkollaps und gerin-

ger Proliferation von Kapillarwandzellen entwickelt sich entweder eine kugelförmige Koagulationsnekrose mit vorausgehender Durchtränkung aus den durchlässig gewordenen Kapillaren oder es kommt unter zunehmender mesenchymaler Zellproliferation zum Aufbau eines zelligen Granuloms mit tuberkuloiden Strukturen. Die Umgebung ist meist entzündlich infiltriert, wobei große monozytoide (mononukleäre) Zellen vorherrschen. Charakteristisch für die Listeriome sind eigenartig keulenförmig elongierte Zellkerne, die durch eine gestörte Proliferation der Kapillarwandzellen entstehen sollen (20). Um die zentrale Nekrose herum sind meist durch entsprechende Färbung Listerien darstellbar (16, 25).

- b) Die zweite Verlaufsform der Listeriose ist die einer eitrigen Entzündung. Sie kommt meist als Meningitis oder Enzephalitis vor, doch sind auch Konjunktivitis, Otitis media und Sinusitis beschrieben worden. Das eitrige Exsudat enthält massenhaft monozytoide (mononukleäre) Zellen. Im Gegensatz zur generalisierten Granulomatose handelt es sich hier um bestimmte Organmanifestationen der Listeriose. Aber auch gleichzeitiges Auftreten von granulierender und eitriger Entzündung, z. B. bei Listerienenzephalitis mit gleichzeitig unter dem Ventrikelependym vorhandenen Granulomen ist möglich (25).

Als charakteristisch gelten bei beiden Verlaufsformen der Listeriose monozytoide, bzw. mononukleäre Zellen (16, 25).

holter Kontrollen negativ bleibt, weil anscheinend eine Antikörperbildung ausbleibt (12). Zum anderen hat *Listeria monocytogenes* gewisse Antigeneigenschaften mit anderen Erregern wie z. B. mit Streptokokken und Staphylokokken gemeinsam, die bei Infektionen des Menschen eine große Rolle spielen (46). Es kommt auch vor, daß Personen, in deren Stuhlproben Listerien in großer Anzahl nachgewiesen wurden, keinen erhöhten Antikörper-Spiegel haben. Eine weitere Möglichkeit dafür, daß der Antikörpertiter nicht eindeutig positiv wird, liegt schließlich in einer frühzeitig einsetzenden antibiotischen Therapie.

Trotzdem werden im Regelfall, abgesehen vom Neugeborenen, Serumantikörper gegen die O- und H-Antigene gebildet, die durch verschiedene Seroreaktionen nachweisbar sind (16). Dabei ist zu beachten, daß nicht nur eine Blutprobe eingesandt wird, sondern wenigstens zwei Entnahmen in einem zeitlichen Abstand von mindestens zwei Wochen erfolgen, da die Titerdynamik wegen ihrer oft charakteristischen Verlaufsform mit zur Beurteilung herangezogen werden kann. Auch gelangen die komplementbindenden Antikörper häufig nur vorübergehend zum Nachweis (16, 44, 46).

Von den für die Serodiagnostik in Frage kommenden Untersuchungsmethoden sind der **A g g l u t i n a t i o n s - t e s t** (*Listeria*-Widal) und die **K o m p l e m e n t - b i n d u n g s r e a k t i o n** am gebräuchlichsten. Die dafür nötigen Antigene sind im Handel erhältlich (Asta-Werke, Behring). Dabei wird unterschiedlich vorgegangen. Teils werden die Antikörper gegen Körper - (O) - und Geißel - (H) - Antigene der Erreger in getrennten Ansätzen verwendet, teils mit Vollantigenen in einem Reaktionsansatz zusammen erfaßt (46).

Als verdächtig gibt Potel (46) Titerwerte ab 1 : 160 bzw. 1 : 200 an, während Erdmann und Seeliger (16, 54) den Wert 1 : 200 als Grenzwert ansehen und verdächtig

erst Titer ab 1 : 400 bezeichnen, besonders wenn es sich um die als spezifisch zu betrachtenden (H)-Titer handelt (16). Fischer (19) stellte bei seinen Untersuchungen über die Listeriosefälle in Bremen 1960 und 1963 nicht selten Titer unter 1 : 320 fest. Die Befunde, selbst innerhalb des gleichen Laboratoriums, weisen zudem wegen der uneinheitlich gehandhabten Methodik eine gewisse Streuung auf. Deshalb sollten mehrfache Kontrollen des "Listeria-Widals" erfolgen.

Die Serodiagnostik gewinnt zusätzlich an Wert, wenn neben dem "Listeria-Widal" die K o m p l e m e n t - b i n d u n g s r e a k t i o n (KBR) durchgeführt wird. Ein Titer von 1 : 5 gilt hier als verdächtig, einer von 1 : 10 wird als positiv gewertet. Die Komplementbindungsreaktion ist weniger empfindlich als der Agglutinationstest, es liegt aber bei ihr offenbar ein anderer diagnostisch wichtiger Antikörper vor, da die Titer von Listerien-Widal und KBR keineswegs parallel laufen (16, 46).

Als weitere Seroreaktionen wären noch die P r ä z i p i t a t i o n (nicht empfindlich genug), die i n d i r e k t e H ä m a g g l u t i n a t i o n (Potel (46), cave Kreuzungsreaktionen mit Streptokokkenerkrankungen) und die W a c h s t u m s p r o b e (10, 46) zu nennen. Letztere ist recht spezifisch und empfindlich, aber sehr aufwendig, da sie das Arbeiten mit sterilen Verdünnungsreihen und lebenden Bakterien erfordert und deshalb nicht ohne weiteres in einem serologischen Laboratorium durchgeführt werden kann, in dem normalerweise mit nichtinfektiösem Material gearbeitet wird.

Bei Neugeborenen, besonders bei Frühgeborenen ist noch zu beachten, daß die serologische Untersuchung meist negativ ausfällt, da sie noch nicht zur Antikörperbildung befähigt sind (16).

3.) H a u t t e s t

Trotzdem ein Hauttest in der Tiermedizin schon lange mit Erfolg angewandt wird, sind für die menschliche Listeriose einschlägige Verfahren noch nicht soweit, daß man sie schlüssig beurteilen kann. Potel und Degen (47) benutzten dazu ein aus *Listeria monocytogenes* isoliertes Hapten, das nach intrakutaner Injektion von 0,1 ml bei vorhandenen Antikörpern nach 24 Stunden eine umschriebene Rötung und Schwellung verursacht, jedoch keine Antikörperbildung auslöst. Reichertz und Seeliger (48) stellten aus abgetöteten *Listeria*-Zellen ein Vollantigen her, das sie für ihre Versuche verwendeten. Im Prinzip scheint der Hauttest auch für den Menschen brauchbar zu sein, eine sichere Beurteilung kann aber beim derzeitigen Erfahrungsstand noch nicht gegeben werden (16, 44).

VII F O R M E N D E R L I S T E R I O S E

Die Listeriose zeigt im Krankheitsbild vielfältige, oft uncharakteristische und wechselnde Symptome, so daß die Diagnostik sehr schwierig ist. Jedoch bewirken Zeitpunkt, Eintrittspforte und Reaktionslage des Organismus verschiedene Formen der Listeriose, die eine gewisse Unterteilung ermöglichen. Nach Potel (46) und Plassmann (44) kann man folgende vereinfachte Aufstellung der Krankheitsbilder vornehmen:

die akut-septische Listeriose (Neugeborenen- und Schwangerenlisteriose), Listeriose des Zentralnervensystems (Enzephalitis, Meningitis, Enzephalomyelitis), glanduläre Listeriose (*Listeria*-Angina, Konjunktivitis u. s.), übrige Listeriose-Formen.

1.) Die Neugeborenenlisteriose

Diese Listerioseform ist die häufigste unter den menschlichen Listeriosen. Sie wird entweder pränatal diaplazentar, perinatal durch Aspiration infizierten Fruchtwassers bzw. Scheidenschleims oder auch postnatal durch Aufnahme infizierter Nahrung oder durch Nabelinfektion erworben (18, 46).

Das klinische Bild der Neugeborenenlisteriose ist oft sehr uncharakteristisch, so daß auch erfahrene Ärzte nur die Verdachtsdiagnose "Neugeborenensepsis" oder "Neugeborenenmeningitis" stellen können. Im klinischen Bild fallen zunächst der schlechte Allgemeinzustand sowie Atmungs- und Kreislaufstörungen auf. Nach v. Löbbecke (36) ergaben systematische röntgenologische Untersuchungen 75 % pathologische Lungenbefunde mit Atelektasen. Als nahezu pathognomonisch gelten kleinste bis hirsekorngroße roseoliforme Exantheme, die zart rosa, im Zentrum gelblich gefärbt sind und einen schmalen Rötungshof aufweisen. Nach v. Löbbecke (36) handelt es sich bei diesen Listeriomen, die sich an der Haut des Stammes und an der Rachenhinterwand befinden können, um bakterielle Kapillarembolien, die über Nekrosen zu Granulombildung führen.

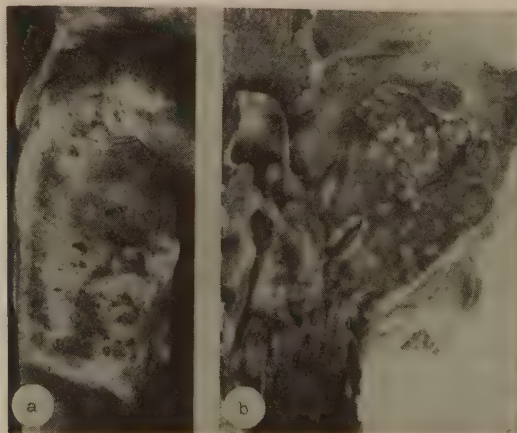


Abb.2: Listeriome a) am Stamm und b) an der Rachen-schleimhaut (Erdmann, Seeliger nach Reiss, in Infektionskrankheiten Hrg. Gsell, Mohr (16))

Beim Lebenden sind die Knötchen an der Rachenhinterwand schwer, wenn überhaupt, zu sehen.

Besteht bei der Neugeborenenlisteriose eine septische Generalisierung, so liegt häufig eine seröse oder eitrige Listeria-Meningitis vor. Eine besonders fahle Hautfarbe, Wimmern oder schrilles Schreien, getrübbtes Sensorium oder Bewußtlosigkeit, motorische Unruhe, Krämpfe und Nackensteifigkeit sind hier Symptome, die einen Hinweis geben können. Oft werden manche dieser Erscheinungen allerdings auf ein Geburtstrauma zurückgeführt. Nach Degen und Goldenbaum (10) kann die ZNS-Beteiligung bei der Neugeborenenlisteriose eine verzögerte Entwicklung oder die Entstehung eines Hydrozephalus bewirken.

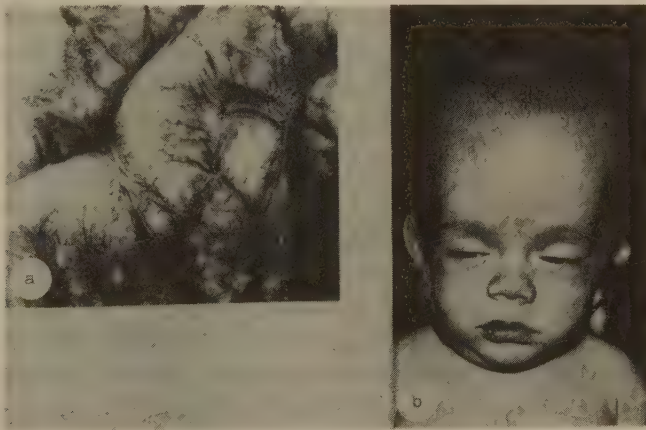


Abb.3: a) Listerien-Granulome der Leptomeninx
b) Hydrozephalus nach Neugeborenenlisteriose (Erdmann, Seeliger nach Hagemann u. Simon in: Infektionskrankheiten, Hrsg. Gsell, Mohr (16))

Bei massiver hämatogener Aussaat sind über die gesamte Schleimhaut des Darmtraktes miliare, zum Teil exulzerierte Listeriome verbreitet und verursachen Erbrechen und Durchfall. Leber und Milz können durch Listeriome tastbar vergrößert sein (10, 16, 18, 25, 36, 44, 46).

Für den HNO-Bereich besonders interessant sind die durch perinatale Infektion erworbenen Erscheinungen im Sinne einer Konjunktivitis, Tonsillitis, Otitis media oder einer Entzündung der Nasenschleimhäute. Fink (18) stellte bei insgesamt vier unreifen Totgeburten, acht Früh- und zwei Neugeborenen im Alter zwischen 10 Minuten und 3 Tagen, die listerieninfiziert waren, dreimal Herdbildungen in den Tonsillen, zweimal im Ösophagus sowie einmal im Mittelohr und in den Mastoidzellen fest, wobei darauf hingewiesen werden muß, daß das Mittelohr nur einmal histologisch untersucht wurde. Listerienbedingte Veränderungen an der Tubenschleimhaut legen die Vermutung einer kanalikulären peroralen Infektion durch infiziertes Fruchtwasser über die Tube nahe. U. Fink (18) nimmt weiter an, daß das perinatal infizierte Ohr den Ausgangsherd für eine Sepsis bilden kann und weist darauf hin, daß sie in einzelnen Fällen Meningitiden bei Neugeborenen auf diesen Entzündungsherd zurückführen konnte.

Diagnose

Wie schon erwähnt, ist aus den genannten Symptomen klinisch meist nur eine Verdachtsdiagnose zu stellen. Zusätzliche Hinweise können Beschwerden während der Schwangerschaft sowie eventuelle serologische Ergebnisse aus dem Serum der Schwangeren geben. Beweisend ist aber in jedem Fall nur der Erregernachweis (16).

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch ergaben sich durch die Ähnlichkeit der Krankheitssymptome in den ersten Lebenstagen gewisse Schwierigkeiten. Man muß geburts-traumatische Schäden, Erythroblastose, Lues connata, Cytomegalie und Toxoplasmose ausschließen. Bei Frühgeborenen kann die Symptomatik durch die Frühgeborenenpathologie verschleiert werden (14, 16).

Prognose

Die Prognose ist äußerst ungünstig und hängt von der frühzeitigen Erkennung und antibiotischen Bekämpfung der Listeriose ab. Unbehandelt führt das Leiden wohl in jedem Fall zum Tod. Wenn die Diagnose nicht frühzeitig gestellt und die antibiotische Therapie nicht sofort (möglichst schon intrauterin) eingeleitet wird, so beträgt die Letalität der akuten Listeriose 40 - 95 % (14, 44).

2.) Die Schwangeren-Listeriose

Diese Krankheitsform tritt symptomatisch oft sehr wenig in Erscheinung, manchmal ohne daß betroffene Mütter überhaupt Krankheitssymptome bemerken. Trotzdem verdient diese Listerioseform aber besondere Beachtung, da sie für die meisten Neugeboreneninfektionen mit ihrer hohen Letalitätsrate verantwortlich ist.

Die Schwangerenlisteriose äußert sich meist mit plötzlichem, oft flüchtigem Fieber oder Schüttelfrost, Kopfschmerzen und einem allgemeinen Krankheitsgefühl, oft als "grippaler Infekt" gedeutet. Als weitere Symptome können Rückenschmerzen, Durchfall und Rachenschleimhautentzündung in Erscheinung treten. Eine Urintrübung kann zum Verdacht auf Pyelitis oder Zytopyelitis führen. Hood (26) erkannte während eines 5-jährigen Untersuchungsprogramms mit rund 5 000 Blutproben von Schwangeren, daß sich hinter derartigen Symptomen eine Bakteriämie verbergen kann.

Zuweilen können auch sehr ernste Krankheitsbilder, z. B. in Form einer eitrigen Listeriameningitis bei Schwangeren auftreten, wie Seeliger und Leineweber (56) zeigten.

Der Krankheitsverlauf hängt vom Zeitpunkt und vom Schweregrad der Infektion ab. Sehr ernst wird die Lage, wenn

die Kindsbewegungen nachlassen. Es kann dann, je nach Zeitpunkt, zu einer Früh- oder Totgeburt kommen. Mit dem Ausstoßen der infizierten Frucht nimmt das Krankheitsgeschehen meist sein Ende, kann sich aber eventuell bei einer späteren Schwangerschaft wiederholen.

Diagnose

Zu den genannten Symptomen können vor allem ein grünlich-trüb verfärbtes Fruchtwasser, eine krankhaft veränderte Plazenta und die erwähnten Erscheinungen beim Neugeborenen einen Hinweis geben. Auch frühere Aborte mahnen zu erhöhter Aufmerksamkeit. Im Verdachtsfall sollten dann auf jeden Fall schnellstens bakteriologische und serologische Untersuchungen eingeleitet werden.

Differentialdiagnose

Auszuschließen sind fieberhafte Erkrankungen anderer Ätiologie während der Schwangerschaft, wie z. B. Zystitis, Pyelitis, grippale Infekte und eventuell auch eine Sepsis anderer Genese.

Prognose

Die Prognose für Schwangere selbst ist als gut zu bezeichnen (16, 36, 44).

3.) Die Listeriose des Zentralnervensystems

Die bezüglich ihrer Häufigkeit an zweiter Stelle nach dem Komplex Neugeborenen- und Schwangeren-Listeriose stehende Krankheitsform ist die des Zentralnervensystems. Es wurden Listeria-Meningitis (9, 15), Listeria-Enzephalitis (6, 13, 24) und Listeria-Meningoenzephalitis (13, 17, 62) beschrieben. Kendal und Mitarbeiter (31) berichteten 1971

von dem seltenen Fall eines Spinalabszesses, der auf *Listeria monocytogenes* zurückgeführt werden konnte.

Von der *Listeria*-Meningitis sind vor allem Neugeborene (s. o.) oder ältere Menschen, hier hauptsächlich Männer nach dem 50. Lebensjahr betroffen (30, 32). Im Vordergrund steht meist die eitrige Hirnhautentzündung, die klinisch nicht von anderen bakteriellen Meningitiden zu unterscheiden ist. Bei einer Neugeborenensepsis kann auch die seröse Form vorkommen. Vor allem bei Neugeborenen sind pathoanatomisch oft charakteristische, grau-gelbliche Granulome an der Hirnoberfläche erkennbar (15, 49). Die Meningitis kann aber auch diffus ausgebreitet sein (16, 25, 44).

Die *Listeria*-Enzephalitis ist relativ selten, jedoch wegen mancher ihrer Erscheinungen für den HNO-Bereich besonders interessant. Nach Untersuchungen von Eck (13), Benazet und Mitarbeitern (6) und Hirasawa (23) stehen klinisch ein Hirnstammsyndrom mit Lähmungen der Augen- und Gesichtsmuskulatur, Nystagmus, Störungen der Sprache, des Gehörs und des Gleichgewichts, sowie Verwirrheitszuständen und schließlich Verfall von Kreislauf und Atmung im Vordergrund. Weiterhin wird von Schluckbeschwerden, Schmerzen in den Unterkieferästen, Erbrechen, Schläfrigkeit, Rhinitis, "vereister Gesichtshälfte" und enzephalischen Herdsymptomen berichtet (13, 27, 62).

Eck (13) weist bereits auf den Sitz der pathologisch-anatomischen Veränderungen (umschriebene Nekrosen, teilweise wie Abszesse zerfallend mit mononukleären Infiltraten) im Gebiet der lebenswichtigen Zentren und Leitungsbahnen der Brücke und Medulla oblongata hin.

Höer, Wigand und Gülden (24) stellten eingehende Untersuchungen anhand eines Falles an, der bei der Aufnahme eine Lähmung jeweils des N. facialis, N. Glossopharyngeus, N. hypoglossus, N. trigeminus, N. abducens und des N. re-

currens der rechten Seite aufwies. Bei seinem Tod 8 Tage nach der Aufnahme stellte sich eine isolierte Listeria-Enzephalitis heraus. Pathologisch-anatomisch fiel vor allem eine Vorwölbung an der rechten Seite der Brücke auf. Es wurden abszeßähnliche Nekrosen mit vorwiegend granulozytärer Infiltration und starker peripherer Mikrogliazellwucherung im gesamten Gebiet des Tractus spinalis N.V. der rechten Seite nachgewiesen. Weiter fand man typische Listeriengranulome, die von Gefäßen aus in das Hirngewebe einsprossen und dieses zerstören, im Bereich der Raphe und der Filia radicularia N. abducentis, sowie perivaskuläre Infiltrate. Die Listeriome und Infiltrate kamen auch wahllos zerstreut vereinzelt in der linken Hälfte von Brücke und Medulla oblongata vor. Weiterhin zeigten die Ganglionzellen des Ganglion Gasseri schwerste degenerative Veränderungen. Mit diesen Befunden lassen sich die Ausfallerscheinungen zumindest im Bereich des N. trigeminus und des N. abducens erklären. Höer und Mitarbeiter (24) stellten nun bei einem Vergleich mit den Untersuchungen über die Ausbreitung der Listeriainfektion bei Tieren entlang der Äste des N. trigeminus (Asahi et al. 4) eine völlige Übereinstimmung ihrer Ergebnisse mit denen von Asahi fest. Die vom perineuralen Lymphspalt streifenförmig auf die dem Ganglion Gasseri anliegenden Nervenbündel übergreifende Entzündung veranlaßten sie zu der Annahme, daß die Entzündung auf dem Weg der perineuralen Lymphscheiden und Lymphgefäße vorangeschritten ist, über die Wurzelfasern des Trigemini das Stammhirn erreicht und dort vor allem im Bereich des Tractus spinalis N. V. hervorgerufen hat. Dort wurden auch massenhaft Listerien gefunden.

Mit diesen Ergebnissen kann man viele der vorgenannten Symptome erklären. Ähnlich spielen eventuell auch lokale Prozesse in Nase, Nacken, Auge und Mittelohr eine Rolle bei der Infektionsausbreitung auf das ZNS (25, 37). Loebell (37) berichtet von einem Fall von Listeriose des ZNS mit Otitis media. Eine ausgedehnte Antrotomie mit

breiter Freilegung der Hirnhäute im Bereich der mittleren und hinteren Schädelgrube brachte aber keinen Hinweis auf eine Infektionsausbreitung auf diesem Wege.

Die bisherigen Ergebnisse lassen erkennen, daß im Falle einer Listerien-Enzephalitis die Keime hauptsächlich die Brücke und die Medulla oblongata, also den Bereich der Hirnnervenkerne befallen. Ferner scheint eine Ausbreitung der Infektion entlang der perineuralen Lymphscheiden und Lymphgefäße vorzukommen. Die Meningen können, müssen aber nicht beteiligt sein (6, 13, 16, 24, 37, 62).

Lang (34) diskutiert auch noch chronische zerebrale Krankheitsbilder, die sich in Krampfanfällen, Entwicklungsverzögerung und psychischen Störungen bei Kindern äußern. Ein blander Verlauf der Listeriose kann vorkommen, ist aber selten.

Diagnose und Differentialdiagnose

Wie schon erwähnt, unterscheidet sich die Listeriose des ZNS nicht von Meningitiden und Enzephalitiden anderer Genese, die auch differentialdiagnostisch auszuschließen sind. Die Diagnose ist also auch hier nur durch den bakteriologischen Nachweis möglich, der durch serologische Befunde ergänzt werden kann.

Prognose

Die Letalität der ZNS-Listeriose ist hoch, unbehandelt führt sie meist zum Tod. Nach bakterieller Heilung können Rückfälle bzw. Spätschäden wie Hydrozephalus, Lähmungen und Entwicklungshemmungen vorkommen (16, 44, 46).

4.) Die glanduläre Listeriose

Diese Listerioseform wurde erstmals von Nyfeld (41) beschrieben. Sie tritt als ätiologisch unklare, der infektiösen Mononukleose ähnliche Angina mit Lymphknoten- bzw. Drüenschwellung im Bereich von Hals und Nacken auf. Auffallend an dem Krankheitsbild ist eine deutliche Monozytose, die auch zur Namensgebung des Erregers führte. Im Verlauf der Krankheit kann es zum Spontandurchbruch der Schwellung unter Entleerung listerienhaltigen Eiters, sowie zur Fistelbildung kommen (44, 46, 61). Zusätzlich tritt in manchen Fällen eine Konjunktivitis, unter Umständen mit Keratitis auf (33, 46).

D i f f e r e n t i a l d i a g n o s t i s c h ist die glanduläre Listeriose gegen Anginen, die infektiöse Mononukleose, die Halsdrüsen-Tuberkulose, die Tularämie, den submandibulären Abszeß und maligne Tumoren abzugrenzen (61).

5.) Die lokale Listeriose

Hierzu zählen vor allem die Kontaktinfektionen der beruflich besonders exponierten Gruppen (Tierärzte, Schlachthofpersonal, in der Landwirtschaft Tätige). Papulöse und pustulöse Hauteffloreszenzen, sowie die durch exogene Schmierinfektion herbeigeführte Konjunktivitis gehören zu dieser Listerioseform.

Über die den HNO-Bereich betreffenden lokalen Entzündungserscheinungen wie Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis und Otitis media herrscht bezüglich ihrer Bedeutung noch keine Klarheit. Erscheinungen dieser Art werden bei Listeriainfektionen, vor allem mit ZNS-Beteiligung, immer wieder beschrieben und zum Teil als Ausgangspunkt der Listeria-Infektion angenommen. So hat Shamesova (58) eine "anginös-septische Form" der Listeriose mit Tonsillitis und ulceröser Stomatitis, sowie Laryngitis und

Lymphadenitis mit letalem Ausgang durch Bronchopneumonie beschrieben. Winglewish und Richmond (63) fanden eitrigen Ausfluß aus der Nase und leicht infiltrierte, nicht vorgewölbte Trommelfelle bei einem 10-monatigen Jungen und gerötete Trommelfelle mit leichter Vorwölbung, sowie Pharyngitis bei einem 9-jährigen Jungen mit Listeria-Meningitis. Schmidt (52) sah bei einem 2 1/2-jährigen Jungen mit der gleichen Krankheit gerötetes, geschwollenes Zahnfleisch, z. Tl. mit weißem Belag und hypertrophische zerklüftete Tonsillen, ohne daß Lymphknoten tastbar waren. Bilibin (7) berichtet von einer Rötung des Rachens, leichter Angina mit Lymphknotenschwellung, aphtöser Stomatitis und roseolenartigem Ausschlag am Rumpf. Urbach und Schabinski (60) gelang der bakteriologische Nachweis von Listerien in Fällen, die das klinische Bild einer Pansinusitis bzw. toxischer Diphtherie mit septischem Verlauf boten.

Es ist jedoch meist nicht klar, ob sich die Listerien, z. B. bei Otitis media lediglich als Mischinfektionen beteiligen und ob, und wenn, auf welche Weise die lokalen Erscheinungen für die Ausbreitung der Infektion verantwortlich sind. Immerhin spricht vieles dafür, daß der Nasen-Rachenraum bei der Listeriose als Eintrittspforte und Ort lokaler Manifestation in Frage kommen könnte (25, 33).

6.) Die chronisch-septische Listeriose

Es ist noch die relativ seltene chronisch-septische Verlaufsform der Listeriose zu erwähnen, die keine Leitsymptome zeigt, die den Listerioseverdacht nahelegen. Meist liegt isolierter Organbefall vor, fast immer zusammen mit anderen Grundleiden wie Endokarditis, Abszeßbildungen und Lungenentzündung. Manchmal kommen dabei auch Milz- und Leberbefall, sowie Polyserositis vor (44, 46).

VIII T H E R A P I E

Bei der Therapie der Listeriose spielt die jeweilige Verlaufsform eine wichtige Rolle. Zwar sind die meisten Antibiotika gegen *Listeria monocytogenes* wirksam, jedoch erzeugt nicht jedes überall den optimalen Gewebs- bzw. Liquorspiegel. Außerdem sind noch gewisse Nebenwirkungen in Betracht zu ziehen, z. B. die der Tetracycline auf das Gebiß (Verfärbungen und Hypoplasien), die auf jeden Fall zu vermeiden sind (16, 44). Nach Seeliger wurden folgende Mittel mit Erfolg angewandt:

1. C h l o r a m p h e n i c o l

bei ZNS-Befall wegen seiner günstigen Liquorgängigkeit. Die Dosis beträgt 2 bis 3 g täglich, 7 - 10 Tage lang.

2. T e t r a c y c l i n e

haben sich bei Listerieninfektionen Erwachsener bewährt. Für Schwangere und Säuglinge scheiden sie wegen der erwähnten Nebenwirkungen aus.
Dosis: 1 bis 2 g täglich, 5 - 10 Tage lang.

3. A m p i c i l l i n

empfiehlt sich als Mittel der Wahl, da es auch zur prophylaktischen Anwendung bei Verdacht auf Schwangeren-Listeriose verwendbar ist.
Dosis: 2 bis 4 g täglich, 8 - 10 Tage lang (16)

Bei der Neugeborenenlisteriose dienen die ersten Therapiemaßnahmen oft nur der Lebensrettung (Sauerstoff bei Atemstörungen, Kreislaufmittel, Absaugen der Atemwege, notfalls künstliche Beatmung). Bei ernstlicher Gefahr der Sepsis ist unverzüglich eine knapp bemessene Dauertropfinfusion mit Zusatz intravenös applizierbarer Antibiotika anzulegen (16). Zur Sicherheit empfiehlt sich nach Erdmann (14) auch eine "zweigleisige Antibiose". Weiterhin kann der Einsatz von Kortikoiden erwogen werden, besonders, wenn eine Meningitis vorliegt, die zu einem

Hydrozephalus führen könnte (16).

Nach einem Monat ist es, je nach Schwere des Krankheitsfalls, empfehlenswert, noch eine Sicherheitskur durchzuführen. Auch gesunde Listerien-Ausscheider sollten wegen der potentiellen Gefährdung ihrer Umgebung einer antibiotischen Behandlung unterzogen werden (44).

IX P R O P H Y L A X E

Bezüglich der prophylaktischen Maßnahmen gegen die Listeriose kann noch vieles verbessert werden. Ausgangspunkt ist eine breite Aufklärung von Hebammen, Geburtshelfern, Kinderschwestern usw. sowie der Schwangeren. Letztere sollten den Kontakt mit kranken Haustieren, den Genuß von Rohfleisch, Rohmilch und daraus hergestellten Produkten vermeiden. Bei Anzeichen nachlassender Kindsbewegungen oder bei unklarem Fieber muß sofort der Arzt verständigt werden. Bei jedem Verdachtsfall sollten bakteriologische und serologische Tests, evtl. eine prophylaktische Antibiotikatherapie durchgeführt werden.

Bei der Entbindung des Kindes einer listerioseerkrankten Schwangeren sind die gleichen Vorbeugungsmaßnahmen wie bei einem septischen Abort zu beachten. Infizierte Neugeborene und Säuglinge sind streng zu isolieren. Allgemein ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Human- und Veterinärmedizinern auf den Gebieten der Milchhygiene, Tierhaltung, Lebensmittelgesetzgebung und der experimentellen Forschung unumgänglich. Impfmethoden sind beim Menschen noch nicht angezeigt, werden aber für gefährdete Tierbestände empfohlen. Diskutiert werden außerdem die Registrierung der menschlichen Listeriose in Gegenden mit gehäuftem Vorkommen, die Einführung der generellen Meldepflicht der Listeriose, wie sie z. B. in der DDR besteht, sowie eine routinemäßige Mekoniumuntersuchung bei allen Neugeborenen (14, 16, 44, 46).

X L I T E R A T U R

- 1) A l e x , R.: Zur Diagnose der Neugeborenen-listeriose durch Mekonium-Untersuchungen, Zbl. Gyn. 82, (1960) 57
- 2) A l e x , R., J. P o t e l : Listeriose und Schwangerschaft. Geburtsh. u. Frauenheilk. 13, (1953) 651
- 3) A m s l e r , C.: Eigentümliche Nekrosen in der Leber und in der Rinde der Nebennieren eines nicht ganz ausgetragenen neugeborenen Kindes. Zbl. Allg. Path. 23, (1912) 817
- 4) A s a h i , O., T. H o s o d a und
 Y. A k i y a m a : Studies on the mechanism of infection of the brain with *Listeria monocytogenes*. Amer. J. vet. Res. 18, (1957) 147
- 5) B e l i n , M.: La listérellose humaine et animale en France. Bull. Acad. méd., Paris 130, (1946) 227
- 6) B e n a z e t , F., R. S c h i e r , et
 M. B o n j e a n : Les encéphalites listériennes suppurées. Forme rare de la listeriose humaine. Presse Méd. 65, (1957) 2168
- 7) B i l i b i n , A. F.: Listerellose des Menschen. Klin. Med. 27, (1949) 48
- 8) B o j s e n - M ø l l e r , J.: Listeriosis. Diagnostic, epidemiological and clinical studies. Hrsg. J. Bojsen-Møller, Copenhagen (1972)

- 9) D e d e r i c k , J. W.: Listeria Meningitis,
a Report of Eight Cases.
Am J.Med.Sc. 233, (1957) 617
- 10) D e g e n , R., Ch. G o l d e n b a u m :
Katamnestiche Untersuchungen von 29 Kindern
mit geheilter Neugeborenen-Listeriose
Dtsch.med.Wschr. 90, (1965) 1898
- 11) D e s t a i n g , F.: La listeriose
Presse med. 71, (1963) 1556
- 12) D i e m e r , K. u. H.P.R. S e e l i g e r :
Zerebrale Listeriosen beim Kleinkind
Dtsch.med.Wschr. 87 (1962) 2584
- 13) E c k , H.: Encephalomyelitis listerica
apostematosa.
Schweiz.med.Wschr. 87, (1957) 210

- Encephalomyelitis listerica apostematosa.
Münch.med.Wschr. 102, (1960) 2387
- 14) E r d m a n n , G.: Listeriose. In: Handbuch
der Kinderheilk. V. (1963) 543
Hrsg. Opitz u. F. Schmidt, Springer
Berlin (1969)
- 15) E r d m a n n , G., J. P o t e l :
Listeriose d. Neugeborenen Granulomatosis
infantiseptica.
Z. Kinderheilk. 73, (1953) 113
- 16) E r d m a n n , G., H.P.R. S e e l i g e r :
Die Listeriose. In: Infektionskrankheiten
S. 280. Hrsg. O. Gsell u. W. Mohr, Springer,
Berlin-Heidelberg-New York (1968)

- 17) F a b r i c a n t , N. D. : Listeriosis and
infectious mononucleosis,
Eye, Ear, Nose, Throat Monthly 42, (1963) 76
- 18) F i n k , U. : Morphologische Befunde bei
konnataler Listerieninfektion und Betracht-
ungen zum Infektionsmodus.
Zbl. allg. Path. 95, (1956) 247
- 19) F i s c h e r , M. : Erneute Häufung der
Listeriose in Bremen
Dtsch.Med.Wschr. 90, (1965) 879
- 20) H a g e m a n n , U., S i m o n , H.,
B i e n e n g r ä b e r , A. :
Zur Listeriose der Frühgeborenen.
Zbl. Path. 90, (1953) 17
- 21) H a u s m a n n , C. : Beitrag z. Klinik u.
Therapie d. Erwachsenen-Listeriose.
Nervenarzt 34, (1963) 271
- 22) H e u l e , A. : Pseudotuberkulose bei neu-
geborenen Zwillingen. Arbeiten Path.Inst.
Göttingen (Festschrift für Virchow) (1893) 143
- 23) H i r a s a w a , H. : Morphologischer Bei-
trag zur Kenntnis der Listeria-Meningoen-
cephalitis beim Erwachsenen und beim Säugling.
Arch.Psychiat.Nervenkr. 197, (1958) 449
- 24) H ö e r , P. W., W i g a n d , R.,
G ü l d e n , W. F. : Beitrag zur Holo-
genese der isolierten Listerienencephalitis.
Zschr.Path. 71, (1961) 423
- 25) H o l l e , G. : Die Listeriose des Menschen.
Münch.Med.Wschr. 98, (1956) 1385

- 26) H o o d , M. : Listeriosis as an infection of pregnancy manifested in the newborn.
Pediatrics 27, (1961) 390
- 27) H ö r t n a g e l , W., P. K r e p l e r :
Zur Listeria-Meningoencephalitis.
Wien.klin.Wschr. 67 (1955) 796
- 28) J e s s e n , O. : Human infection med Listeria monocytogenes, en oversight over listeriosens hovedtraek. Ugeskr.Laeg. 120, (1958) 1701
- 29) J e s s e n , O., B o j s e n - M ø l l e r :
The frequency and clinical types of human listeriosis. A four year study in Denmark.
In: Second Symposium on Listeric Infection, p 255 - 262. Ed.by M.L. Gray. Montana State College: Bozeman 1963
- 30) K a m p e l m a c h e r , E. H. und L. M. van N o o r l e J a n s e n : Listeriose bei Mensch und Tier in den Niederlanden von 1956 - 1960. Wien.tierärztl.Mschr. 48 (1961) 442
- 31) K e n d a l l , M. J., W.S. C l a r k e , W. T. S m i t h ; Spinal Abscess Due to Listeria Monocytogenes in a Patient with Hepatic Cirrhosis.
J. Path.Vol. 107 (1972) 9
- 32) K i l l i n g e r , A. H. and S c h u b e r t :
Listeric infection in man and animals in the United States. Proc.3rd Int.Symp. Listeriosis, Bilthoven (1967), 318
- 33) K r e p l e r , P., H. F l a m m : Die Listeriose. Erg.inn.Med. 7, (1956) 64

- 34) L a n g , K. : Listeria-Infektion als mögliche Ursache früh erworbener Cerebralschäden. Z. Kinderheilkunde 76, (1955) 328
- 35) L a r s s o n : Zitiert nach Erdmann u. Seeliger (16)
- 36) v. L ö b b e c k e , J. : Die Listeriose aus der Sicht des Kinderkliniklers. Zschr.ärztl.Fortbild. 13, (1967) 654
- 37) L o e b e l l , G. : Listeriose und Ohren-erkrankung. HNO, 1, (1959) 20
- 38) M e n ě i k o v á , E. : Adnátni listeriosy. Cs.Epidem. 5, (1956) 225
- 39) M o r o s k i n , N. J. : Fragen der Klinik, Diagnose und Therapie der menschlichen Listeriose. Sovetsk.Med. 19, (1955) 27
- 40) M u r r a y , E. G. D., R. A. W e b b , M. B.R. S c h w a n n : A disease of rabbits characterised by a large mononuclear Leucocytosis, caused by a hitherto undescribed bacillus bacterium monocytogenes. J.Path.Bact. 29, (1926) 407
- 41) N y f e l d t , A. : Etiologie de la mononucléose infectieuse. C.R.Soc.Biol. (Paris) 101, (1929) 590
- 42) P a l l a s k e , G. : Weitere Untersuchungen über die Listerella-Infektion der Schafe. Zschr.Inf.Krkh.Haustiere Berlin 59, (1943) 125
- 43) P i r i e , J. H. H. : A new disease of wild rodents "Tiger River Disease". Publ.S.Afr. Inst.Med.Res. 3, 163 - 186 (1927). The genus Listerella. Science 91, (1940) 383

- 44) P l a s s m a n n , E. : Promemoria: Listeriose.
Ärztliche Praxis 86, (1972) 4138
- 45) P o n s , C. A., L. A. J u l i a n e l l e :
Isolation of listerella monocytogenes from
infectious mononucleosis.
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 40, (1939) 360
- 46) P o t e l , J. :
a) Zum gegenwärtigen Stand der Listeriose-
forschung. Wiss.2. Martin-Luther-Univ.
6, (1957) 311
b) Listeriose. Med.Klin. 62, (1967) 401
c) Die List.d.Kindes unter besonderer Be-
rücksichtigung d. Diagnose.
D.ärztl. Laboratorium (1965) 129
- 47) P o t e l , J., L. D e g e n : Zur Serologie
und Immunbiologie der Listeriose. II,Mit..
Untersuchungen von Fraktionen aus Listeria
monocytogenes und eines Haptens (Allergens)
für die Intrakutandiagnose der Listeria-In-
fektion.Zbl.Bakt. 182, (1961) 210
- 48) R e i c h e r t z , P., P. R. S e e l i g e r :
Untersuchungen zur Frage der Beziehung zwi-
schen Serumantikörpern und Hautreaktionen
bei Verdachtsfällen von Listeriose.
I.Mitt.Z.Klin.Med. 157 (1962) 331
- 49) R e i ß , H. J. : Zur pathologischen Anatomie
der kindlichen Listeriosis. Kinderärztl.
Praxis, Sonderheft (1953), 92.
- 50) R o u l e t , F. C. : Granulome bei der Li-
steriose, In: Handbuch d.allg. Pathologie,
Hrsg. Büchner, Letterer, Roulet, VII - 1
(1956), 423. Springer, Berlin-Göttingen-
Heidelberg

- 51) S a r r a c i n o , B., L. G r a z i a n i :
A case of listeria meningitis encountered
during an epidemic of viral meningitis.
Military Med. 128, (1963) 787
- 52) S c h m i d t , H. : Listeria-Meningitis
mit Ausgang und Heilung.
Ther.d.Gegenw. 94, 1, (1955) 22
- 53) S c h n e i d e r , P. : Über disseminierte,
miliare, nicht syphilitische Lebernekrosen
bei Kindern (mit eigenartigen argentophilen
Bakterien). Virchows Arch.path.Anat. 219,
(1915) 74
- 54) S e e l i g e r , H. P. R. : Listeriose.
Johann Ambrosius Barth, Leipzig (1958)
- Listeriose. Karger, Basel. 1961.
- 56) S e e l i g e r , H., R. L e i n e w e b e r :
Listeria-Meningitis in der Schwangerschaft.
Münch.med.Wschr. 94, (1952) 1
- 57) S e e l i g e r , H. P. R., J. W i n k h a u s ,
L. A n d r i e s u. A. V i e b a h n :
Die Isolierung von Listeria monocytogenes
aus Stuhl-, Klärschlamm- und Erdproben (mit
einem Hinweis auf die Epidemiologie der Li-
steriose). Mikrobiolog. 28, (1965) 590
- 58) S h a m e s o v a , L. G. : Listeria infection
in man. Ark.Path. 11, (1949) 75
- 59) S h m e r l i n g , D. G l a t t h a a r , E. :
Ein Fall von geheilter konnataler Listeriose.
Helo. paediat.Acta 17, (1962) 56

- 60) U r b a c h , H., G. S c h a b i n s k i :
Zur Listeriose des Menschen.
Z. Hyg. 141, (1955) 239
- 61) V o g e l s , L., S e e l i g e r , H.P. R. :
Die cervico-glanduläre Form der menschlichen
Listeriose. Med.Mschr. 10, (1957) 648
- 62) W a l d m a n n , K., I. B a r t e l ,
K. O p i t z : Meningo-Encephalitis li-
steriosa. Dtsch.med.Wschr. 83 (1958) 1898
- 63) W i n g l e w i s h , N. G., B. S. R i c h -
m o n d : Listeriosis - Summary of Seven
Cases of Listeria-Meningitis.
J.Am.Med.Sc. 171, (1959) 1319
- 64) W r e d e , L. : Über die Pseudotuberkulose
beim Menschen. Beitr.path.Anat. Jena 32,
(1902) 524.

D I E B R U C E L L O S E

I	DEFINITION
II	GESCHICHTE
III	BAKTERIOLOGIE
IV	EPIDEMIOLOGIE
V	ÜBERTRAGUNG
VI	KLINISCHES BILD
	1.) Prodromalstadium
	2.) Generalisationsstadium
	3.) Stadium der Organmanifestation
VII	VERLAUFSFORMEN DER BRUCCELLOSE
VIII	DIAGNOSE
IX	DIFFERENTIALDIAGNOSE
X	THERAPIE
XI	PROGNOSE
XII	PROPHYLAXE
XIII	LITERATUR

I. D E F I N I T I O N

Die Brucellose ist eine Infektionskrankheit, die durch Bakterien der Gattung *Brucella* hervorgerufen wird. Da sie vorwiegend von Tieren, nämlich vom Rind (*brucella abortus*), von der Ziege und vom Schaaf (*brucella melitensis*), sowie vom Schwein (*brucella suis*) auf den Menschen übertragen werden kann, zählt man sie zu den Anthropozoonosen. Die Brucellen verursachen zyklische Allgemeininfektionen mit späterer Neigung zur Organmanifestation. Häufiges Begleitsymptom ist ein wellenförmiger Fieberverlauf, das "undulierende Fieber" (48, 92).

II. G E S C H I C H T E

Schon im Altertum wurde von auffallendem seuchenhaften Verwerfen bei Tieren berichtet und in eventuellem Zusammenhang damit von Erkrankungen beim Menschen.

Man nimmt heute an, daß es sich dabei um Brucellosen gehandelt hat. Die erste eindeutige klinische Schilderung des "Mittelmeerfiebers", wie die Krankheit vom Typ, 'melitensis' genannt wurde, stammt von Marston (45). Dem englischen Militärarzt David Bruce, der 1867 auf die Insel Malta versetzt wurde und der sich seitdem mit dieser rätselhaften Krankheit befaßte, gelang es schließlich 1887, den Erreger aus der Milz eines an dem Fieber gestorbenen Patienten zu kultivieren. Er nannte ihn zuerst "*Micrococcus melitensis*" und später, als er festgestellt hatte, daß es sich nicht um Kokken, sondern um kokkenähnliche Mikroorganismen handelte, "*Bakterium melitensis*". Bang entdeckte 1895 den für das seuchenhafte Verwerfen von Rindern verantwortlichen Erreger und nannte ihn "*Bakterium abortus infectiosus*". Der Amerikaner Traub schließ-

lich isolierte 1914 aus einem verworfenen Schweinefet-
tus das "Bakterium abortus suis". Alice Evans stellte
1918 die enge Verwandtschaft zwischen den drei Erreger-
arten fest, worauf K.F. Meyer und Shaw 1920 den Gat-
tungsnamen "Brucella" zu Ehren des ersten Entdeckers
David Bruce vorschlugen. Diese Bezeichnung ist ins in-
ternationale Schrifttum eingegangen, so daß man vom
"Brucella melitensis", "Brucella abortus Bang" und "Bru-
cella suis" spricht. In der Folgezeit erkannte man, daß
die Brucellen nicht nur Tierkrankheiten, sondern auch
menschliche Erkrankungen hervorrufen können (48, 51, 59,
92).

III. B A K T E R I O L O G I E

1. M o r p h o l o g i e u n d D e f i n i t i o n

Morphologisch unterscheiden sich die Angehörigen der Gat-
tung Brucella nicht eindeutig voneinander. Nach dem Vor-
schlag des Subkomitees für Taxonomie der Brucellen (81)
werden sie folgendermaßen beschrieben:

Zitat: "Kleine, nicht bewegliche und nicht sporenbilden-
de gramnegative kokkoide Stäbchenbakterien von 0,5 - 2,0
mü Länge und 0,5 mü Dicke, Die spärliche Vermehrung auf
den üblichen Nährboden erfordert zur Züchtung Spezial-
medien. Aerobier, die sich unter streng anaeroben Verhält-
nissen nicht vermehren, jedoch oft bei erhöhtem CO₂-Ge-
halt der Atmosphäre. Geringe fermentative Aktivität ge-
gen Kohlehydrate auf den üblichen Nährmedien, Harnstoff
wird gespalten, jedoch in unterschiedlicher Stärke. Fakul-
tativ intrazellulär gelegene Erreger akuter und chroni-
scher Krankheitszustände von Tieren und Menschen".

Ende des Zitats.

2. Virulenz

Die Virulenz ist von mehreren Faktoren abhängig:

- 1.) vom Typ des jeweiligen Stammes
- 2.) von seinem Alter
- 3.) von den Bedingungen im Augenblick seiner Isolierung aus dem infiziertem Material
- 4.) von der Sensibilität oder der Widerstandsfähigkeit des infizierten Tieres oder Menschen.

Die größte Virulenz besitzt für den Menschen der Typ "melitensis", für das Rind der Typ "abortus" und für das Schwein der Typ "suis". Es können sich aber alle Tiere, auch andere als die genannten, sogar Vögel, mit allen drei Brucella-Typen infizieren (57).

IV. E P I D E M I O L O G I E

Die durch die *Brucella melitensis* hervorgerufene Krankheit wurde Ende des vorigen Jahrhunderts vor allem im Mittelmeerraum als "Maltafieber" beobachtet. Von dort aus wurde sie durch Einfuhr von Maltaziegen nach Nordamerika verschleppt. Nordeuropa blieb relativ lange verschont, bis 1932 die ersten Erkrankungen im Elsaß und in Lothringen gemeldet wurden (85). Wahrscheinlich haben dann Wanderherden aus dem südwestdeutschen Raum, die während des Krieges in Frankreich geweidet hatten, die Infektion nach Deutschland eingeschleppt (59).

Es erkrankten vor allem Personen, die Kontakt mit den kranken Tieren bzw. zum Untersuchungsmaterial hatten, also Bauern, Schäfer, Metzger, Tierärzte und Laborpersonal.

Inzwischen ist das Vorkommen von *Brucella melitensis* auch aus vielen anderen Teilen der Welt, wie z. B. Australien, China und Westindien gemeldet worden (48).

Die Brucellen vom Typ "bovinus" sind über die ganze Erde verbreitet. Fast ein drittel der untersuchten Rinderbestände waren nach 1950 mit *Brucella bovinus* infiziert.

Anders (1) nimmt an, daß sich die Brucellose von Dänemark ausgehend in den letzten 40 Jahren in südlicher Richtung über Deutschland ausgebreitet hat. Im weiteren Verlauf tritt vor allem das deutliche Absinken der Erkrankungszahlen während des letzten Krieges und ein steiler Anstieg nach 1947 bis 1955 hervor.

In den letzten Jahren haben sich die Verhältnisse in Deutschland aber wesentlich verbessert, so daß manche Bundesländer, wie z. B. Schleswig-Holstein praktisch schon brucellosefrei sind. Im Saarland sind nach Störicko und Hasse (83) die Rinderbestände noch bis zu 20 % brucelloseverseucht, während in den übrigen Bundesländern die Zahlen zwischen 1 und 15 % schwanken.

Die Schweinebrucellose hat ihr Hauptverbreitungsgebiet in den Vereinigten Staaten. In Europa trat sie in größerem Umfang nur in der Schweiz und in Dänemark auf. Nach dem Krieg in Deutschland aufgetretene Seuchen unter Schweinen konnten durch radikalste Ausrottung der infizierten Schweinebestände erfolgreich bekämpft werden. Bisher sind in der Bundesrepublik nur drei Fälle vom Brucellose-Typ "suis" bei Menschen bekannt (25, 36).

Über die Morbidität der Brucellose sind die Angaben der einzelnen Länder sehr unterschiedlich. Während in Deutschland eine Meldepflicht besteht, ist dies bei einem Teil der anderen Staaten nicht der Fall. Selbst in Staaten mit Meldepflicht rechnen manche Autoren mit einem Vielfachen der gemeldeten Krankheitsfälle.

Bezüglich der jahreszeitlichen Verteilung ist festzustellen, daß die Brucelloseneuerkrankungen einen deutlichen Gipfel in den Monaten Mai bis Juli aufweisen, in der Zeit nämlich, in die im allgemeinen das Ende der Tragzeiten

fällt. Demzufolge liegt im Januar ein Tiefpunkt (23).

Männer scheinen anfälliger für eine Infektion zu sein als Frauen. Das Verhältnis der Morbidität ist nach Dalrymple-Champneys (16) 2 : 1 oder 3 : 1.

Kinder erkranken selten an Brucellose. Die meisten Erkrankungen betreffen die mittlere Altersklasse (48,92).

Die berufliche Disposition spielt bei der Brucellose eine wichtige Rolle. Fast alle erkrankten Personen hatten beruflich mit Tieren zu tun. So arbeiteten die meisten in der Landwirtschaft, dann folgten Metzger, Schlachter usw. sowie Tierärzte und schließlich Laborpersonal (48, 57, 92).

V. Ü B E R T R A G U N G

Brucellen sind sehr resistent gegen Austrocknung und lange Zeit außerhalb des Organismus lebensfähig. Krüger (57) stellte 1932 fest, daß Rindfleisch noch nach einer Aufbewahrungszeit von 14 Tagen bei 3 - 5° C lebende Brucellen enthielt. Beim Tier findet die Infektion in der Hauptsache per os mit dem Futter statt. Die Brucellen vom Typ "melitensis" und "suis" werden in großen Mengen mit dem Urin ausgeschieden, so daß die Weideplätze der Tiere verseucht werden. Dadurch ergibt sich auch die Möglichkeit der perkutanen Infektion. Eine weitere Infektionsmöglichkeit besteht, wenn männliche Tiere an Orchitis erkrankt sind und mit der Samenflüssigkeit große Mengen von Brucellen auf die Muttertiere übertragen.

Für den Menschen gibt es ebenfalls mehrere Möglichkeiten der Infektion:

1.) Die Kontaktinfektion

Hierbei sind die schon erwähnten besonders dispo-

nierten Berufsgruppen am meisten gefährdet. Besonders bei Geburtshilfemaßnahmen werden sehr viele Brucellen frei, so daß erhöhte Infektionsgefahr besteht. Die Brucellen können über die Schleimhäute der Verdauungs- und Atemwege oder die Konjunktiven eindringen, wohin sie entweder durch Verspritzen infektiösen Materials oder durch Inhalation brucellenhaltigen Staubes gelangen. Auch perkutan kann die Infektion selbst durch kleinste Hautläsionen, ja sogar durch die gesunde Haut erfolgen (48, 57, 92).

2.) Die Infektion per os

Die Hauptinfektionsquelle stellen hier die Rohmilch erkrankter Tiere sowie die daraus hergestellten Produkte wie Käse, Quark, Butter usw. dar. Auch das Fleisch kranker Tiere kann ein Erregerreservoir sein (20, 29, 37). Durch Erhitzen werden hier die Keime jedoch vernichtet (18).

Es ist auch von einer Übertragung von Mensch zu Mensch berichtet worden. Diese ist jedoch wesentlich seltener. So beschrieb Renoux (64) eine Brucelloseübertragung von einer stillenden, brucellosekranken Frau auf ihren Säugling. Auch eine Infektion durch den Geschlechtsverkehr wird in Erwägung gezogen, da Brucellen auch schon in Vaginalabstrichen gefunden wurden (53). Besonders zu beachten ist schließlich noch eine bestehende oder durchgemachte Brucellose, die betreffende Personen in jedem Fall vom Blutspendedienst ausschließt (80).

VI K L I N I S C H E S B I L D

Die Krankheiterscheinungen, die durch die drei verschiedenen Brucellatypen beim Menschen hervorgerufen werden, zeigen letztlich nur hinsichtlich der Schwere des Verlaufs Unterschiede. Die "Brucella melitensis" ruft die schwersten Symptome hervor, "Brucella suis" nimmt diesbezüglich eine Mittelstellung ein, während die Erscheinungen beim Typ "bovis" meist leichter Natur sind. Faktoren wie Resistenzlage und Immunitätssituation sind dabei wesentlich mitentscheidend.

Man gliedert in drei Stadien der Krankheit:

- 1.) das Prodromalstadium oder auch "die lokalisatorische Phase" (48)
- 2.) das Generalisationsstadium
- 3.) das Stadium der Organmanifestation

1. D a s P r o d r o m a l s t a d i u m

Als Inkubationszeit werden in der Literatur 1 - 3 (53) bzw. 1 - 4 Wochen (48) für den Typ "melitensis" angegeben, während sie bei den anderen Typen auch einige Monate dauern kann. Sie ist abhängig von Typ, Virulenz und Menge der Erreger und wiederum von der Resistenz- und Allergielage des betroffenen Organismus. Außerdem spielt der Infektionsweg eine große Rolle. Nach Spink (75) und Dalrymple-Champneys (16) kann sich die Infektionszeit auf wenige Tage verkürzen, wenn bereits früher eine Brucellose durchgemacht wurde oder die Infektion auf perkutanem Weg stattgefunden hat.

Die Symptome des Prodromalstadiums sind vor allem eine allgemeine Müdigkeit und körperliche Schwäche, Arbeitsunlust, gastrointestinale Beschwerden, profuse Schweißausbrüche sowie Kopf-, Muskel-, Glieder- und Gelenk-

schmerzen. Auch Leber- und Milzschwellungen, Pharyngolaryngitis, Bronchitis und Bronchopneumonie können im Vordergrund stehen (48). Bei perkutanen Infektionen treten an der Eintrittsstelle eventuell lokale Erscheinungen mit Lymphangitiden und Beteiligung der regionalen Lymphknoten auf.

Das Prodromalstadium der Brucellose geht entweder in die latente Verlaufsform über oder leitet zum klinischen Bild des durch die Bakteriämie gekennzeichneten Generalisationsstadiums der akuten Brucellose über. Dabei ist die Grenze nicht genau festzulegen.

2. Das Generalisationsstadium

Dieses Stadium kann sich über Monate, ja sogar Jahre erstrecken. Die bereits beim Prodromalstadium erwähnten Krankheitsercheinungen treten zunächst stärker hervor. Als zusätzliche Beschwerden können sich Neuritiden, Neuralgien und Arthritiden einstellen. Das Leitsymptom ist jedoch das Fieber. Nach Evans (21), Signorelli (73) und Trever u. a. (88) überwiegen atypische Fiebertypen und nicht, wie man annehmen möchte, der undulierende Fiebertypus, der der Krankheit früher zu dem Namen "febris undulans" verhalf.

Töppich, Krüger und Töppich-Straub (87) stellten jedoch bei 138 von 178 Fällen undulierendes Fieber fest, was immerhin einem Anteil von 77,5 % entspricht. Die übrigen Fälle hatten subfebrile Temperaturen oder eine Continua nicht über 39° C. Weiterhin ist ein intermittierender Fiebertypus mit hohen Abendtemperaturen und häufigen Schüttelfrösten beschrieben worden (53).

Nach Meinicke (48) dauert der erste Fieberanfall gewöhnlich 20 - 30 Tage. Es folgen 2 - 3 Wochen mit normalen Temperaturen, worauf das Fieber wieder ansteigt. Dieser Vorgang kann sich monatelang wiederholen. Manche Brucelloseerkrankungen können auch langfristig ohne Fieber ab-

laufen. Auch die sogenannten "primär-chronischen" Verlaufsformen zeigen oft nur einen unbestimmten und langsam ansteigenden Fieberverlauf (53).

Symptomatisch von großer Bedeutung und häufig beschrieben sind die Schweißausbrüche der Brucellosekranken, die häufig von einem Geruch nach fauligem Stroh begleitet sind. Auch von Orchitis, Parotitis, Spondylitis, Venentrombosen und Kreislaufveränderungen im Sinne einer relativen Bradycardie wurde berichtet. Milz und Leber sind oft vergrößert, wobei die Milzvergrößerung fast immer auf eine Aktivität des Krankheitsprozesses hinweist (53). In einzelnen Fällen wurde über Lebercirrhosen und Aborte bei erkrankten Frauen berichtet (48).

Manchmal sind zervikale, axilläre und inguinale Lymphknoten geschwollen und gelegentlich bilden sich "Enantheme, juckende makulopapulöse Effloreszenzen, flüchtige Exantheme oder hämorrhagische Hauterscheinungen" (zitiert nach v. Oldershausen (53)).

Das Blutbild zeigt anfangs des akuten Stadiums eine Leukozytose. Nach der 2. - 3. Woche stellt sich dann oft eine Leukopenie und Neutropenie mit relativer Lymphozytose ein, wobei die Monozytenwerte normal bleiben und die Aneosinophilie anhält. Die Blutsenkung ist zunächst, wenn überhaupt nur unwesentlich erhöht. Nach der zweiten Woche, wenn Organkomplikationen vorliegen, kann sie mäßig bis deutlich beschleunigt sein. Im Urin sind Urobilinogen und reichlich Sediment nachzuweisen (53).

Nach zwei Monaten zeigen sich oft Thrombozytopenie und verlängerte Gerinnungszeiten. Außerdem besteht nach Dalrymple-Champneys (16) bei 12 %, nach Aznar-Garcia (2) bei 40 % der Kranken erhöhte Blutungsneigung, die offenbar z. T. durch eine Endotoxinwirkung bedingt ist. Anfangs kann es zu Gingiva- und Nasenbluten kommen, später manchmal zu einer Purpura (53).

3. Stadium der Organmanifestation

In diesem Stadium setzt sich der Erreger im Organismus fest, wobei nahezu jedes Organ, meist isoliert, betroffen sein kann. Deshalb sind die Krankheitsbilder dieser Phase so wechselnd und vielfältig wie nur bei wenigen anderen Erkrankungen.

Häufigkeit und Schwere der Organmanifestationen hängen vom Erregertyp ab. Brucellosis suis weist die schwersten Krankheitserscheinungen beim Menschen auf, Brucellosis abortus die leichtesten und Brucellosis melitensis nimmt diesbezüglich eine Mittelstellung ein (53, 57).

Bisher konnte nicht festgestellt werden, daß die Brucellen irgendein Organ bevorzugt befallen. Jedoch berichtet Meinicke (48) von einer bevorzugten Ansiedlung an einem Locus minoris resistentiae und nennt vor allem Milz, Leber, Galle-abführendes System, Lymphknoten und das hämatopoetische System. Die meisten Autoren berichten über Milzschwellungen, wobei jedoch die Angaben über die Häufigkeit stark differieren (53, 70, 89).

Auch bei Lymphknotenschwellungen gehen die Zahlen erheblich auseinander. Hier geben Dalrymple-Champneys (16) 4,5 %, Martin und Mitarbeiter (47) 10 % und Spink und Mitarbeiter (75, 76) sogar 50 % der Kranken an.

Betroffen sind die zervikalen, axillären und tiefen Lymphknoten. Sie können bis zu Walnußgröße anwachsen und eitrig einschmelzen (15). Schwellungen der paratrachealen Lymphknoten können manchmal einen hartnäckigen Husten hervorrufen (25).

Die Leber ist in den meisten Krankheitsfällen betroffen, wobei der Grad der Beteiligung von einer mäßigen Vergrößerung bis zu starker Schmerzhaftigkeit, ja sogar bis zu einer nekrotisierenden Hepatitis (34) reichen kann.

Infolge der starken Leberbeteiligung ist auch die hämorrhagische Diathese sehr ausgeprägt. Sie kann sich in petechialen Haut- und Schleimhautblutungen, Zahnfleischblutungen und Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt äußern (49).

Unter den Veränderungen am Verdauungsapparat steht nach Dalrymple-Champneys (16) neben einer meist auftretenden belegten Zunge eine Pharyngitis (18 %) im Vordergrund. Weiter beobachtete er Stomatitis (2 %). Geschwüre der Mundschleimhaut (1,5 %), Tonsillitis (0,5 %) und Glossitis (0,3 %). Auch funktionelle Störungen im Bereich des Verdauungstraktes wie Brechreiz, Bauchkrämpfe, Meteorismus und Obstipation können bei der Brucellose auftreten (7, 16).

Das Blutbild zeigt im akuten, hochfieberhaften Stadium zunächst meist eine neutrophile Leukozytose mit Linksverschiebung, um dann über normale Werte mit dem Auftreten der Milzvergrößerung zur Leukopenie (Granulozytopenie) überzugehen. Es kann auch vorkommen, daß von Anfang an normale oder erniedrigte Leukozytenwerte beobachtet werden, die meist mit einer Linksverschiebung einhergehen (57).

Als weitere Organmanifestation der Brucellose seien Pankreatitis, Cholezystitis, Befall des kardiovaskulären Systems und des Urogenitaltraktes, Orchitis, Hyperthyreose, Spondylitis, Arthritis und Osteomyelitis erwähnt (48, 53, 57).

Brucelläre Schädigungen des zentralen und peripheren Nervensystems sind sehr häufig. Sie werden unter dem Begriff "Neurobrucellose" zusammengefaßt. Meningeale Infektionen können aus einer brucellären Spondylitis, über den Liquor fortgeleitet, entstehen (40). Aber auch primäre brucelläre Meningitiden und Meningoencephalitiden sind beschrieben worden (16, 34). Von der Schädigung können auch die

Hirnnerven betroffen sein. Nach Löffler, Moroni und Frei (40) steht dabei der N. statoacusticus im Vordergrund, bei dem vor allem beim Maltafieber reversible Schäden auftreten können. Außerdem sind N. opticus, N. oculomotorius, N. abducens, N. trigeminus und selten auch der N. facialis gefährdet (40). Rimbaud und Janbon (65) sprechen von einer "pathognomonischen Trias der zerebralen Neurobrucellose", worunter sie das gleichzeitige Auftreten von Angiospasmen, Gehörabnahme und Liquorveränderungen verstehen.

In einzelnen Fällen können Encephalitis (13, 25, 44) und Myelitis (40) vorkommen. Weiterhin treten vielfältige psychische und vegetative Symptome der Neurobrucellose auf, die meist den chronischen Formen dieses Krankheitsbildes zuzuordnen sind (57).

Die Symptomatologie der Brucellose des Zentralnervensystems zeigt Bewußtseinsstörungen, Verwirrungszustände, Delirien, Wahnvorstellungen, Defekte der inneren und äußeren Sprache, epileptische Anfälle, Myoklonien, zentrale, periphere oder kombinierte Lähmungen, verschiedenartige Sensibilitätsstörungen u. v. a. m. (16, 17, 25, 66, 69).

V a s k u l ä r e V e r ä n d e r u n g e n mannigfaltiger Art spielen nach Töppich (57) ebenfalls eine große Rolle im brucellären Krankheitsgeschehen, da die Brucellose vor allem die Gewebe mesenchymalen Ursprungs angreift. Es treten auch sehr häufig Kopfschmerzen auf. Extrapyramidale Läsionen und Schädigungen der Pyramidenbahnen kommen vor (60, 61, 87).

Bei Befall des peripheren Nervensystems kann man mehr oder weniger diffuse Schädigungen wie Polyradikuloneuritiden und Polyneuritiden einerseits, sowie lokalisierte Monosyndrome wie z. B. isolierte Radikulitiden und Neuritiden andererseits unterscheiden (61).

H a l s - N a s e n - O h r e n - S y s t e m

An den Anfang dieses Kapitels sei zunächst wegen seiner Ausführlichkeit ein Abschnitt aus "Die Brucellose des Menschen" von E. Töppich (61) gestellt. Zitat:

"Über die brucellären Affektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich berichtete Moschkewitsch (50) auf Grund vergleichender Untersuchungen an 570 Brucellosepatienten und 511 Gesunden. Bei der primär-latenten subakuten Brucellose (329 Fälle) wiesen 7 %, bei der primär-chronischen kompensierten Brucellose (241 Fälle) 12,7 % Abweichungen von der Norm im Hals-Nasen-Ohren-Bereich auf, die jedoch gering und nur mit subtilen Untersuchungsmethoden objektivierbar waren. Der Verfasser fand bei Patienten mit primär-latenter Brucellose Kopfschmerzen (13 %), Schwindelgefühl (12 %), Hörminderung (19,8 %), Hals- und Nasenschmerzen (4,4 %), atrophische Pharyngitis (3,7 %), Zyanose der Schleimhäute (8,8 %), Schleimhautblutungen (7,9 %), Schleimhautdysrophien (2,7 %), Hörminderung nur bei diskantem Kammerton von 1024 Hz (9,4 %), 2048 Hz (9,0 %), Veränderungen der Knochenleitung (10,8 %), verlangsamen Nystagmus (3,7 %), Steigerung der Otolithenfunktion und Erhöhung der Vestibularisreizschwelle (6,8%).

Die bei der primär-chronischen kompensierten Brucellose erhobenen von der Norm abweichenden Befunde waren Schwindel (14,8 %), Ohrensausen (12,2 %), Hörminderung (19,8 %), Halsschmerzen (5,2 %), Schwarzwerden vor den Augen (12,4%), atrophische Pharyngitis (4,2 %), Otitis media purulenta (2,3 %), Otitis media catarrhalis (4,6 %), funktionelle Hyperämie der Nasenschleimhaut (3,2 %), Leukoplakien der Nasenschleimhaut (2,3 %), Zyanose der Nasenschleimhaut (21,2 %), Blutungen (25 %), funktionelle Hyperämie des Ösophagus (3,1 %), leichtere Schleimhauthämorrhagien

(10,1 %), schwere Dystrophien (3,7 %). Insgesamt nahmen die Schleimhautveränderungen 24,5 % der HNO-Veränderungen ein.

Am Gehörorgan war eine geringe Verminderung des Gehörs bei insgesamt 41,2 % der Patienten mit HNO-Beteiligung beim Kammerton 128 Hz bei 16 %, bei 512 Hz 18,7 %, bei 1024 Hz 16,3 % und bei 2048 Hz bei 15,8 % vorhanden. Bei 9,2 % bestand eine Neuritis n. acustici. Eine geringe Hörminderung bei allen Frequenzen war bei 24,1 % vorhanden. Weitere Veränderungen waren Spontannystagmus (19,5 %), und schwere Gleichgewichtsstörungen beim Romberg'schen Versuch (10,1 %). Bei 27,5 % wurden Gehör- und Gleichgewichtsstörungen gleichzeitig nachgewiesen. Ohrenbeteiligung bei chronischer Brucellose geht mit Ohrensausen, Schwindel und erhöhter Labyrinthregbarkeit einher. Ein peripheres Labyrinth Syndrom weist stets auf organische Veränderungen des ersten Neurons des N. statoacusticus hin. Das klinische Bild entspricht einem Meniere'schen Syndrom. Ursächlich nimmt Moschekewitsch brucelläre organische Läsionen der Labyrinthgefäße und toxische Einflüsse an.

Chairuschew (nach Töppich (61)) erwähnt bei der latenten kompensierten Brucellose funktionelle Schwächung der Geruchsanalysatoren und des Geschmackssinns als Teilerscheinung einiger funktioneller Störungen des gesamten Nervensystems.

Sinusitis, meist im Stirnhöhlenbereich, tritt sowohl bei akuten als auch bei chronischen Brucellosen auf (25,28).

Nasenbluten, das sogar tödlich sein kann, kommt häufig im akuten Stadium vor; seltener sind Ulzerationen der Nasenschleimhaut. Harris (25) wies darauf hin, daß das Auftreten von Nasenbluten ein Hinweis auf das Wiederauf-flackern einer latent-chronischen Brucellose sein kann. Pharyngitis wurde besonders bei akut beginnenden kindli-

chen Brucellosen von Paterson und Hardwick (59) beschrieben. Die Schleimhautläsionen des Pharynx und Larynx erinnern an Tuberkulose oder Syphilis. Lieberherr (38) sah Pharyngitis und Laryngitis bei 11 von 24 Brucellosepatienten. Chronische eitrige bakteriologisch gesicherte brucelläre Otitis media beschrieben Cantaloube (8), Harris (25) und Cody (14), Mastoiditis bei Brucellosepatienten mit Granulozytopenie Oppenheimer und Mitarbeiter (53). Die Tonsillen können als Infektionsherd die brucelläre Infektion von Ohr, Nase und Rachen fördern. Der Nachweis von *Brucella bovis* gelang Carpenter und Boack (9) in 8 von 56 Paaren entfernter Tonsillen; Petterhof (nach Löffler, (40) berichtete über die Komplizierung einer Tonsillektomie durch *Brucella*-Infektion. Labyrinthitis kann bei akuter und chronischer Brucellose auftreten (25).

Bereits Cantaloube wies Hörschwäche bei Brucellose nach. Störungen des N. vestibularis und cochlearis infolge degenerativer Veränderungen der Nervenganglien und vermutlich infolge umschriebener Meningitis traten bei einer 32-jährigen Frau im Verlauf einer schweren akuten Brucellose auf (28), beiderseitiger Tinnitus wies auf eine Ohrenkrankung hin. Bilaterale Schwäche beim Hören höherer Töne, Meningoenzephalitis *brucella* mit zentraler Hörschwäche und post mortem nachgewiesenen Rundzellinfiltrationen im Bereich der Fissura Sylvii, bilaterale Neuritis des VIII. Hirnnerven mit Hörschwäche für höhere Töne und Gleichgewichtsstörungen, Schwindelgefühl und Tinnitus finden in der Literatur Erwähnung (25)."

Ende des Zitats.

Die polnischen Autoren Oswaldo-Rusinowa, Janczewski, Kus (56) untersuchten 32 Patienten, die in der Regel durch berufsbedingten Kontakt mit *Brucellabakterien* vom Typ "*bovis*" an chronischer Brucellose erkrankt waren, speziell auf die Auswirkungen der Erkrankung auf das Gehör.

Sie stellten bei 14 Patienten aller Altersgruppen Hörschä-

den, davon bei 4 Fällen schwere, dreimal mittelschwere und bei 7 Fällen leichte Schäden fest. Die Gehörschäden waren immer im ersten Jahr aufgetreten, wobei sich die schweren Schäden allerdings erst später einstellten, drei davon erst nach 5 Jahren.

Die Patienten mit schweren und mittelschweren Gehörschäden klagten vor allem über schlechtes Sprachverständnis. Die 7 leichter Geschädigten stellten subjektiv keine Abnahme des Hörvermögens fest, obwohl manche angaben, die Unterhaltung schlecht zu verstehen. Die audiometrischen Untersuchungen ergaben in diesen Fällen ein Auseinanderklaffen der Ergebnisse der Tonschwellen- und der Sprachaudiometrie (Abb.1).

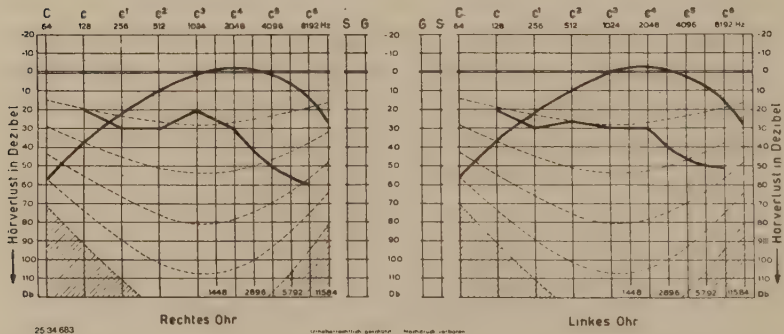


Abb.1: (nach Oswaldo-Rusinowa, Janczewski, Kus (56))

In 5 Fällen wurde beschwerliches Rauschen angegeben und bei fast allen schweren Hörschäden lagen gleichzeitig Gleichgewichtsschäden vor.

Besonders wird darauf hingewiesen, daß das Rauschen und die Gleichgewichtsstörungen bei Anwendung des Brucelloseallergens zur Therapie stärker wurden. Im gleichen Ma-

Be, wie die Allergiereaktion wieder abnahm, verringerten sich Rauschen und Gleichgewichtsstörungen wieder.

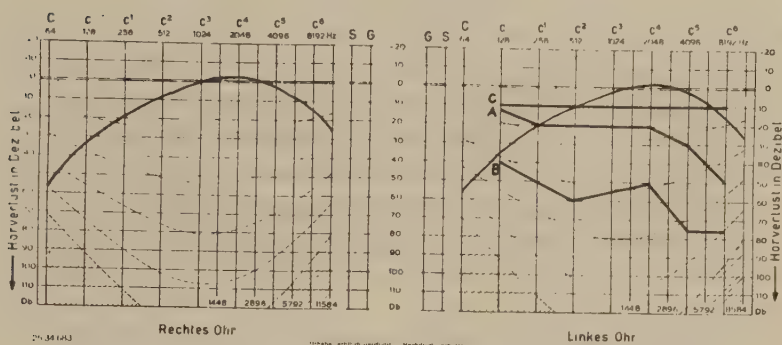


Abb. 2: Audiogramm eines Veterinärtechnikers, der 1958 erkrankte und 1960 eine rasch um sich greifende Taubheit des rechten Ohres mit starken Rauscherscheinungen und zeitweiligen Schwindelanfällen bemerkte. Die kalorische Prüfung nach Hallpike ergab völlige Reaktionslosigkeit der rechten Seite. (Zustand Feb. 69 Kurve A)

Der Hautinjektionstest mit Brucellin ergab eine starke örtliche und allgemeine Reaktion. Das Rauschen im Ohr nahm zu, der Schwindel wurde schlimmer und das Audiogramm verschlechterte sich einige Stunden nach der Brucellinverabreichung (Kurve B).

Die Behandlung erfolgte durch folgende Kur: 38,5 g Chloromycetin, 620 mg Prednison, 7500 gamma Vit B₁₂, 4 Impfungen mit therapeutischer Brucelline in der Dosis von 0,26 ml (die Dosis war durch starke Allgemeinreaktionen begrenzt).

Die Kontrolluntersuchungen des Gehörs in Nov. 63 (Kurve C) und Juli 64 ergaben eine bedeutende Verbesserung im linken Ohr, die auch aufrechterhalten blieb.

(Nach Oswaldo-Rusinowa, Janczewski, Kus (56))

Otoskopische Untersuchungen und Röntgenogramme des Schädels zeigten keine destruktiven Veränderungen. Die Schwellenaudiometrie wies auf eine retrocochleäre Störung hin.

Als Ergebnis der Untersuchungen fand sich also bei einem Großteil der Fälle von chronischer Brucellose eine Gehörschädigung vom Perceptionstyp mit retrocochleärer Lokalisation. Über die Ursachen und die Entwicklung der Störungen gehen die Ansichten auseinander. Ein Teil der Autoren nimmt an, daß der Entzündungsprozeß von den Meningen auf den VIII. Hirnnerv übergreift, der in solchen Fällen besonders exponiert ist, da sich die brucelläre Meningitis hauptsächlich im hinteren unteren Teil des Schädels abspielt (84).

Andere Autoren (22, 66) haben vorübergehende neurologische Störungen festgestellt (u. a. Gehörstörungen) und haben diese auf Spasmen der Gehirngefäße durch Entzündungsprozesse in den Gefäßwänden zurückgeführt. Pavlák (60), Poursines, Msallam und Hayeck (63) schließlich meinen, daß während der Infektion zur allgemeinen Allergie eine Systemallergie hinzukommt, die sich auch durch Schäden im Nervensystem äußert.

Oswaldo-Rusinowa, Janczewski und Kus (56) sehen durch ihre Untersuchungen weder die klinischen Grundlagen gegeben, die den Übergang der Entzündung auf den VIII. Hirnnerv beweisen, noch haben sie kurzdauernde Gehör- und Gleichgewichtstörungen festgestellt, die man mit Gefäßspasmen in Zusammenhang hätte bringen können.

Sie vertreten die Ansicht, daß die bei allen Kranken festgestellte Allergiereaktion auf das brucelläre Antigen die Schäden am VIII. Hirnnerv hervorruft und führen dafür folgende Begründung an:

- 1.) die Schäden treten gewöhnlich im späteren Verlauf der Krankheit auf, d. h. im Stadium der Allergisierung;

2.) bei Anwendung des Brucellaantigens zu Therapie- oder Diagnosezwecken trat im Rahmen der allgemeinen Nachimpfreaktion gewöhnlich eine Verschlechterung im Bereich des VIII. Hirnnervs auf.

V.R. Thompson und E. C. Berinstein (86) berichten von einem Symptomenbild, das dem der 1942 von Hallpike beschriebenen Vorhofneuronitis entspricht. Charakteristisch dabei ist, daß der hintere Strang des Gehörnervs geschädigt ist, während der cochleäre Teil unversehrt bleibt. Das bedeutet, daß der Kranke an Schwindelgefühl leidet, während seine Hörfähigkeit normal bzw. in leichterem Maße betroffen ist.

Das Symptomenbild besteht aus einem Schwindelgefühl, das aber niemals bis zum schweren Paroxysmus des Meniere'schen Syndroms führt, aus Gleichgewichtsstörungen sowie Übelkeit mit Sichttrübung, Ausgelöst wird der Schwindel oft durch schnelles Drehen des Kopfes, durch Bücken oder durch Aufstehen vom Liegen zum Stehen. Es werden weder Hyperakusie noch Akuphenie beobachtet. Betroffen sind hauptsächlich junge Menschen vor dem 30. Lebensjahr (85).

Manchmal besteht bei Beginn der Krankheit irgendein fieberiger Prozeß oder eine Entzündung der Nase oder des Halses. Das Leiden ist gutartig und bei kausaler Behandlung reversibel. Nach der Heilung sind die kalorischen Reaktionen normal. Die Ätiologie des Krankheitsbildes beruht weiterhin in Analogie zum Hallpike'schen Syndrom auf infektiösen Krankheiten (hier der Brucellose) oder auf septischen Herden die vorzugsweise in Nase und Rachen liegen (85).

Die Patienten von Thompson und Berinstein wurden den Tests von Romberg und Hallpike, sowie dem Indikationstest unterzogen. Bei allen Patienten zeigt sich eine Ablenkung nach der Seite des erkrankten Labyrinths, sowohl beim Test nach Romberg als auch beim Indikationstest.

Der Labyrinthstimulustest nach Hallpike ergibt einen Nystagmus nach der gesunden Seite, was als zystische tonische Hypoerregbarkeit der kranken Seite ausgelegt wird (85).

Thompson und Berinstein (86) vertreten die Ansicht, daß die von den Brucellen im Bereich des VIII. Hirnnervs hervorgerufenen Schäden in ihrer Auswirkung denen durch Streptomycinsulfat gleichen. Sie stützen diese Annahme dadurch, daß bei der Brucellose häufiger die Vorhofpartie als die der Gehörschnecke befallen wird, und zwar mit den gleichen Symptomen, wie sie Ruedi (68) bei den Streptomyzinschäden beschreibt. Ist der Brucelloseschaden sehr ausgeprägt, so können beide Teile des N. statoacusticus befallen sein, jedoch wird immer zuerst die hintere Partie angegriffen, wie es auch bei Streptomycinsulfat der Fall ist.

Da laut Hallpike (24) die Vorhofneuronitis auf Verletzungen von Ganglien, Bahnen oder Kernen beruht und Ruedi (68) pathohistologische Schäden der Kerne fand, nehmen auch Thompson und Berinstein (86) an, daß es sich bei derartigen Brucelloseschäden um Läsionen der besagten Elemente handelt.

Sowohl Oswaldo-Rusinowa und Mitarbeiter (56), als auch Thompson und Berinstein (86) befaßten sich also mit Brucelloseschäden am VIII. Hirnnerv. Während letztere berichten, daß die Schädigungen zunächst die Vorhofpartie und erst später die Schnecke betreffen, untersuchten erstere von vornherein die Gehörschäden, wobei meist gleichzeitig Gleichgewichtsstörungen gefunden wurden. Es ist anzunehmen, daß es sich bei beiden Beschreibungen um das gleiche Krankheitsbild handelt. Es wurde jedoch unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet.

In beiden Arbeiten werden Theorien über die Ursachen und

den Hergang der Schäden aufgestellt, die aber nicht durch schlüssige Beweise gesichert sind.

VII V E R L A U F S F O R M E N D E R B R U C E L L O S E

Trotzdem der Beginn der Brucellose oft schleichend ist und die verschiedenen Stadien fließend ineinander übergehen, können nach Spink (75, 76) drei hauptsächliche Verlaufsformen unterschieden werden.

Die Unterteilung erfolgt im wesentlichen durch die Krankheitsdauer. Beträgt diese bis zu drei Monaten, wird die Krankheit "akut", von drei bis zwölf Monaten "subakut" und ab 12 Monaten als "chronisch" bezeichnet.

Die chronische Brucellose kann weiter unterteilt werden:

- 1.) in die primär-chronische Form (21, 25, 30), die zunächst ohne deutliche Symptome verläuft und später neurasthenieähnliche Erscheinungen und erhebliche vegetative Störungen zeigt;
- 2.) in die sekundär-chronische Form (35, 75, 76, 89), die nach einem akuten Krankheitsbeginn ein beschwerdefreies Intervall von mehreren Monaten, manchmal sogar Jahren aufweist. Noch nach Jahrzehnten können dann Fieberperioden, Schweißen, Gelenkschmerzen, Splenomegalie und brucelläre Organschäden wie z. B. Myocarditis und Spondylitis auftreten.

Nach einer durchgemachten primären oder sekundär-chronischen Brucellose kommt es häufig zu einem "Postbrucellosesyndrom". Dieses äußert sich in funktionellen, hauptsächlich vegetativen Störungen und psychopathologischen Symptomen wie Affektstörungen und Verstimmungen sowie in asthenischen Versagenszuständen. Dabei sind keinerlei organische Veränderungen zu registrieren (53).

Die akute und subakute Brucellose ist meist reversibel und heilt ohne Folgeerscheinungen ab. Die chronischen Verlaufsformen können jedoch Erscheinungen hinterlassen, die unter dem Begriff "Metabrucellose" (89) zusammengefaßt werden.

Herter, Jackwitz und Schaal (27) fanden Schäden an Herz und Gefäßsystem, Gelenkaffektionen und Allergien. Die schwersten Schädigungen aber stellen totaler Hörverlust, Aspermie, Lebercirrhose, Wirbelatrophien und ausgeprägte Allergien dar (27, 40).

VIII D I A G N O S E

Besonders bei exponierten Berufsgruppen ist auf Prodromalerscheinungen wie Abgeschlagenheit, rasche Ermüdbarkeit, Kopf- und Gliederschmerzen und nächtliches Schweißen in Verbindung mit den undulierenden Fieberattacken zu achten. Weitere Hinweise können durch Leber- und Milzvergrößerung, relative Bradycardie, anfangs durch Leukozytose mit Linksverschiebung, später durch Leukopenie mit Lymphozytose gegeben werden (48, 53). Dabei ist die Grundbedingung für die richtige Diagnose, daß die Brucellose überhaupt in Erwägung gezogen wird (39, 40).

Am zuverlässigsten wird die Diagnose durch den Erregernachweis gesichert. Als Material dafür können Blut, Inhalt kleinster Bläschen, Abstriche von Geschwüren, Abszeßeiter, Stuhl, Liquor, Sputum, Tonsillenabstrich, Leber oder Milzpunktat, sowie Urin dienen. Das Blut sollte dabei möglichst im Fieberanstieg genommen werden, während der Urin einige Stunden nach dem Fieberanfall abgenommen werden sollte (40, 48, 53, 57, 75).

Da der Erregernachweis wegen der schwierigen Kulturbef-

dingungen oft sehr langwierig ist, kommt der Serodiagnostik, obwohl sie als etwas weniger zuverlässig gilt, eine erhöhte Bedeutung zu.

In Frage kommt hier erstens die Agglutinationsreaktion (AR) nach Wright. Es ist wichtig, daß sie mit einer einheitlichen Methodik und standardisierten Antigenen durchgeführt wird. Die Ergebnisse werden mit Referenzseren der Weltgesundheitsorganisation verglichen. Nach Castañeda (12) gelten Titer von über 1 : 80 (1 : 160 und höher) oder ein mindestens vierfacher Titeranstieg als hinreichend beweisend für eine Brucellose.

Die zweite wichtige Seroreaktion zum Brucellosenachweis ist die Komplementbindungsreaktion (KBR). Sie gilt als Ergänzung zur AR, weil sie oft positiv ist, wenn die AR negativ oder fraglich ausfällt (besonders bei chronischer Brucellose).

Die KBR wird ebenfalls mit standardisiertem Antigen durchgeführt (6). Sie gilt als positiv, wenn keine Hämolysse erfolgt und eine Serumdosis von 0,1 ml (1 : 10) vollständig gebunden wird.

Die weiteren Tests sind als Ergänzung zu den bereits erwähnten zu betrachten und besitzen einzeln weniger Spezifität als diese. Da zwischen Brucellen und anderen Bakterien eine Antigengemeinschaft besteht, muß dies bei den Agglutinationsreaktionen berücksichtigt werden. So können Tularämiekranken oder gegen Cholera geimpfte Personen Agglutinine gegen Brucellen im Blut haben. Hier gelangen "Blocking-Test" und "Brucella-Coombs-Test" zur Anwendung.

Beim "Blocking-Test" wird den Röhrchen, bei denen keine Agglutination eingetreten ist, Immunserum zugegeben. Ist das Antigen bereits durch inkomplette Antikörper blockiert, kann es nicht agglutiniert werden, der Blocking-Test ist positiv.

Beim "Brucella-Coombs-Test" wird den zentrifugierten und mehrfach gewaschenen Bakterien ein Antiglobulinserum zugesetzt. Wenn sie mit Antikörpern beladen sind, tritt Agglutination ein (53, 92).

Bei der opsonino-phagozytären Reaktion wird die Tatsache ausgenutzt, daß die Leukozyten von Brucellosekranken eine besondere Phagozytosefähigkeit gegenüber den Brucellen aufweisen, während diese bei nicht infizierten Personen negativ oder fraglich ist. Der opsonino-phagozytäre Index (OPZI) gibt an, wieviele Brucellen von einer bestimmten Anzahl von Leukozyten phagozytiert werden. Dabei gelten Werte über 30 als positiv, über 51 als hoch (57, 61).

Die allergischen Hautreaktionen werden beim Hauttest verwendet. Ein Allergen (Brucellin, Melitin, Brucellergin) wird intracutan verabreicht. Bei infizierten Personen tritt Infiltration, Schmerzhaftigkeit und Rötung ein. Als signifikant gilt ein Durchmesser der Hautinfiltration von mindestens 2 - 3 cm. Der Hauttest kann allerdings auch bei Personen positiv ausfallen, die berufsbedingt mit Brucellen in Kontakt kommen können, jedoch selbst nicht erkrankt sind (61). Auch eine bereits überstandene Brucella-Infektion wird angezeigt. Deshalb kann der Intracutantest allein nie die Diagnose sichern (53, 61).

Schließlich sei für Fälle, bei denen die serologischen Titer nicht eindeutig sind, noch auf den histopathologischen Nachweis granulomatöser Veränderungen verwiesen. Jedoch kann auch der Nachweis von Epitheloidzellgranulomen nur eine Verdachtsdiagnose liefern und ist nur als Ergänzung zu anderen Tests anzusehen (53).

IX D I F F E R E N T I A L D I A G N O S E

Gemäß der überaus vielfältigen Symptomatologie der Brucellose ist auch die Zahl der differentialdiagnostisch auszuschließenden Krankheitsbilder sehr groß.

Als Verdachtsdiagnosen nennt Dalrymple-Champneys (16) vor allem den "unklaren fieberhaften Infekt" und Grippe. In der Häufigkeit folgen Typhus, Lungentuberkulose, Paratyphus, infektiöse Mononukleose, Malaria und rheumatisches Fieber.

Weiterhin sind Appendizitis, Leptospirosen, Tularämie und bakterielle Endocarditis auszuschließen. Beginnt bereits die Lokalanifestation, so ist bei Bestehen einer Hepatosplenomegalie und Lymphknotenschwellungen gegen Lymphogranulomatose, Lebercirrhose, Leukämie, Milz-, Lymphknoten oder Peritonealtuberkulose sowie gegen Morbus Boeck abzugrenzen. Bei Verkalkungen in der Leber oder Milz ist außer Tuberkulose ein Echinococcus in Erwägung zu ziehen (75, 93).

Je nach Lokalisation kommen zum Beispiel auch Spondylitis, Arthritis, Osteomyelitis, Periostitis, Endocarditis lenta für die Differentialdiagnose in Frage (3, 40, 53, 72, 76).

Für den HNO-Bereich sind Verdachtsdiagnosen wie Sinuitis, Tonsillitis, Bronchitis interessant, von denen Dalrymple-Champneys (16) berichtet. Bei Schäden im Bereich des N. statoacusticus sind die Meniere'sche Krankheit, die Vorhofneuronitis nach Hallpike sowie Schädigungen durch Streptomycin auszuschließen. Weiterhin ist an nichtbrucelläre Meningitiden, Encephalitiden, Encephalomyelitiden, Neuritiden oder Radikulitiden zu denken. Hier sind die Symptome so ähnlich, daß lediglich der Erregernachweis bzw. eindeutige serologische Tests die Diagnose liefern können (56, 61, 86).

X T H E R A P I E

Bei der Behandlung der Brucellose ist es wesentlich, welches Stadium der Krankheit bei Therapiebeginn vorliegt. Allgemein gilt auch hier, daß die Behandlung am erfolgversprechendsten ist, je früher sie begonnen werden kann. Der beste Zeitraum liegt dabei im bakteriämischen Stadium, während es später infolge der intrazellulären Lokalisation der Brucellen schwieriger wird, diese mit den Therapiemaßnahmen zu erreichen. Eine antibiotische Therapie der Brucellose soll nicht zu leichtfertig eingeleitet werden. Töppich (57) und v. Oldershausen (53) empfehlen die folgenden Richtlinien zur Behandlung.

Zitat: "Die Indikation zur antibiotischen Therapie ist nur gegeben, wenn:

- a) der bakteriologische Nachweis von Brucellen gelungen ist;
- b) ein positiver Titer der AR mit klinischen Befunden einhergeht. Bestehen keine klinischen Erscheinungen einer Brucellose, so ist die Behandlung von der Titerhöhe und dem Titerverlauf sowie den für eine Brucellose sprechenden Beschwerden abhängig zu machen;
- c) die serologischen Untersuchungen (einschließlich des Brucellose-Blocking- und Coombs-Testes) negativ ausfallen, jedoch ein begründeter Verdacht auf Vorliegen einer lokalisierten Brucellose (z. B. aufgrund der Röntgenuntersuchung des Skeletts) besteht;
- d) eine Verletzung der Haut mit Inokulation virulenter Brucellen (z. B. im Laboratorium) erfolgt ist."

Ende des Zitats (nach v. Oldershausen (53)).

Die Therapie ist nach dem jeweiligen Krankheitsbild zu bestimmen.

1.) Therapie der akuten Brucellose

Hier befindet sich der Erreger im Kreislauf und erzeugt manchmal primär septische Organmetastasen. Häufig liegen septische und toxische Symptome vor. Daraus ergibt sich für die Behandlung, daß

- a) die Brucellen aus dem Kreislauf beseitigt,
- b) die septischen und toxischen Symptome bewältigt,
- c) das Eindringen des Erregers ins Zellinnere verhindert,
- d) primäre Organmetastasen verhindert und ein Übergang in das chronische Stadium vermieden werden müssen (61).

Die Beseitigung der Brucellen erfolgt heute im allgemeinen durch antibiotische Kombinationstherapie, wobei ein synergistischer Effekt dadurch erzielt wird, daß mehrere allein nur bakteriostatisch wirkende Antibiotika kombiniert bakterizid wirken (19, 47).

Dabei erzielen Antibiotika mit kleinen Molekülen die beste Wirkung, da sie leichter in Gewebezellen, ins Gewebe und in die septischen Organherde eindringen können. Vor allem die Tetrazykline erwiesen sich hier als sehr wirksam. Sie werden im neueren Schrifttum meist als antibiotische Grundtherapie benutzt und mit Streptomycin und Sulfonamiden kombiniert. Die von der WHO (Expert-Comitee 1958, 1964 (nach v. Oldershausen (53)) empfohlene Standardmedikation sieht folgende Therapie vor:

2 g Tetrazykline in 4 Einzeldosen zu 500 mg per os kombiniert mit 1 g Streptomycin intramuskulär täglich, sowie orale oder parenterale Sulfonamidgaben von täglich 4 - 6 g eines Additions-Sulfonamids oder initial 1 g, später 0,5 g eines Langzeitsulfonamids.

Die Mindestbehandlungsdauer beträgt dabei
21 Tage.

Töppich (57) empfiehlt zur Vermeidung der Herxheimer'schen Reaktion an den beiden ersten Tagen ein "Einschleichen" mit halber Dosis. Außerdem unterzieht er seine Patienten nach 3 - 4 Monaten einer zweiwöchigen Sicherheitsnachkur ohne die Streptomyzinkomponente, die bei Auftreten von Rezidiven wiederholt werden kann.

Ist der VIII. Hirnnerv von der Brucelloseschädigung betroffen, so ist wegen der ototoxischen Nebenwirkungen von einer Streptomyzintherapie abzusehen, da der Schaden durch kumulierende Wirkung verschlimmert werden kann (56). Wird in anderen Fällen Streptomyzin verabreicht, so ist das Gehör des Patienten laufend otologisch zu überwachen. Bei den ersten Anzeichen von Ohrensausen oder Ausfall niedriger Töne ist Streptomyzin sofort abzusetzen (58).

Ergänzend sei noch auf einige weitere Antibiotika hingewiesen, die bereits mit Erfolg in der Brucellosebehandlung erprobt wurden:

Oleandomyzin, Sigmamyzin (Breitspektrumantibiotikum aus einem Teil Oleandomyzins und zwei Teilen des Tetrazyklins), Aureomycin, Novobiozin, Spiramycin und Oxytetracyclin (41, 43, 57, 61, 77).

Bestehen deutliche septische und toxische Symptome, so sprechen diese für eine intensive Generalisation des Erregers und eine rasch eintretende Dekompensation des Krankheitsprozesses. Eine Antibiotikatherapie kann unter Umständen durch zu schnelles Freisetzen großer Mengen brucellären Endotoxins zur Herxheimer'schen Reaktion führen. In solchen Fällen ist eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie angezeigt (61, 77, 78). Nach v. Oldershausen (53) werden dabei 3mal 40 mg ACTH i.m. oder 2 - 3mal 20 mg Prednison per os täglich über 3 - 4 Tage

empfohlen. Beklemischew (5) erzielte vor allem bei Arachnoiditis und Meningitis, sowie bei Arthritiden und Synovitiden einige Erfolge. Magill und Mitarbeiter (42) fanden jedoch, daß die Anzahl der Rezidive nach Kortikosteroidtherapie erheblich höher lag (29 - 33 %) als bei alleiniger Antibiotikatherapie (14 - 18 %). Deshalb sollte die Kortikosteroidtherapie nur bei merklich schweren toxischen Verläufen angewandt werden.

Die größten Schwierigkeiten in der Therapie bereitet es, den intrazellulären Parasitismus und den Übergang der Krankheit ins chronische Stadium zu vermeiden. Castaneda schlägt das amphotere Antibiotikum Terramycin vor, da es von den Makrophagen in die sonst therapeutisch unerreichbaren Krankheitsherde hineingeschleppt werden soll. Pavlák (61) steht dieser Ansicht skeptisch gegenüber. Er hält große Dosen hochwirksamer Antibiotika (bzw. ihrer Kombinationen), lange genug verabreicht, für effektiver. Zuverlässig ist das Eindringen der Brucellen in die Körperzellen jedoch bisher nicht zu verhindern. Ein Übergang der Krankheit in die Chronizität ist deshalb ebensowenig sicher zu vermeiden (61).

Zusätzliche symptomatische Maßnahmen bei akuter Brucellose sind Bettruhe, Vitamingaben, kalorien- und eiweißreiche Diät und häufig (vor allem bei Fieberanfällen) Flüssigkeitszufuhr (53).

2.) Therapie der chronischen Brucellose

In diesem Stadium ist neben dem infektiösen der allergische Faktor der Krankheit zu bekämpfen. Der Therapie stellen sich folgende Aufgaben: sie muß

- a) den Erreger in den Organherden erreichen,
- b) weitere Streuungen verhindern,
- c) eine fortschreitende Desensibilisierung erreichen,

- d) die Immunitätslage des Wirtsorganismus bessern und
- e) die Phase einer relativ stabilen Kompensation aufrecht erhalten (61).

Das Eindringen der Antibiotika in die Organherde kann man durch eine hohe Dosierung, die schon erwähnte Methode von Castañeda (11) oder durch eine spezifische Reiztherapie erreichen. Letztere wird vor allem von Pfannenstiel (62) empfohlen. Sie erleichtert sowohl das Eindringen der Wirkstoffe in Organe und Gewebe, als auch die Resorption der krankhaften Herde (62). Andere Autoren (53, 57) stehen der Reizkörpertherapie skeptisch gegenüber.

Unterschiedlichen Stellenwert nimmt heute auch die Vaccinetherapie bei den verschiedenen Autoren ein, während sie vor der Antibiotikaaera allgemein zur Therapie gehörte. Einigkeit herrscht jedoch in der Ansicht, daß sie nur bei der chronischen Brucellose zur Anwendung gelangen sollte. Pavlák (61) hält die kombinierte Behandlung, also spezifische Vaccinetherapie zusammen mit wirksamen Antibiotika, für das bisher beste erreichbare Verfahren. Der Vorteil besteht darin, daß gleichzeitig das Eindringen der Antibiotika in die Gewebsherde erleichtert, ihre Resorption gefördert, der Kranke sensibilisiert und die sekundäre Streuung gehemmt werden. Auch Signorelli (73), Rudnew (67), Souteyrand (74) und Vericillo und Zangalia (90) teilen Pavláks Ansicht.

Bei den Erscheinungen der chronisch-metastatischen Brucellose, nicht aber der sekundären septisch-metastatischen (hier ist der antigene Impuls genügend stark, es besteht Schockgefahr), gelangt die intravenöse Vaccinetherapie zur Anwendung. Pavlák (61) macht zunächst einen intradermalen Test. Entsprechend der Reaktion werden 100 000 - 400 000 Mikroben intravenös gegeben. Die Dosis der weiteren Injektionen ergibt sich wiederum

auch geistiger Art vermeidet. Sein Alltagsleben sollte möglichst ruhig und geregelt ablaufen. Ansteckungsquellen für andere, auch banalste Infektionskrankheiten, sollten gemieden werden.

Weiterhin ist auf die Psyche des Kranken zu achten. Positive Prognosen hinsichtlich seiner Krankheit sollen ihn beruhigen; jede Äußerung, die ihn beängstigen könnte, ist zu vermeiden. Bestehen bereits psychopathologische Veränderungen, so kann eine psychotherapeutische Führung notwendig werden (53, 57, 61).

4.) Therapie bei Kindern

Bei Kindern sind die Antibiotikadosen entsprechend ihres geringeren Körpergewichts zu verringern. Empfohlen werden 30 - 50 mg Chlortetrazyklin, 20 - 40 mg Streptomycin und 10 - 20 mg eines Langzeitsulfonamids pro kg Körpergewicht (53).

XI

P R O G N O S E

Genaue Angaben über den Prozentsatz der Brucellosefälle, die von selbst ausheilen oder derer, die immer wieder zu Rezidiven neigen und nie völlig ausheilen, können noch nicht gemacht werden, da die bisherigen Erhebungen darüber widersprüchlich sind und zuverlässige Kriterien für die Ausheilung einer Brucellose noch immer fehlen (53, 57).

Die Letalität vor der antibiotischen Ära wird für Brucellosis melitensis und suis mit 4 - 6 % (33, 73), für Brucellosis abortus mit 1 - 5 % (4) angegeben. Durch Antibiotika und Kortikosteroide konnten diese Zahlen wesentlich gesenkt werden, so daß sie nun um 1 - 2 % oder darunter liegen (16, 75).

Bei der chronischen Brucellose sind die Heilungsaussichten als zweifelhaft zu bezeichnen. Es läßt sich aber weder die Tendenz zu Rezidiven noch deren Zahl voraussagen. Quoad vitam ist die Prognose jedoch gut (53, 57).

XII

P R O P H Y L A X E

Die prophylaktischen Maßnahmen müssen an den Quellen der Infektion, nämlich bei den Tieren anfangen. Gesunde Tiere sollten eine Schutzimpfung erhalten. Bei kranken Tierbeständen ist oft eine Ausmerzungen der infizierten Tiere und Desinfektion der Ställe die einzige sichere Maßnahme in der Brucellosebekämpfung. Beim Zukauf von Tieren sind diese genau auf etwaige Krankheiten zu untersuchen (48, 53).

Zur Vermeidung menschlicher Brucelloseerkrankungen ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Tier- und Humanmedizinern erforderlich. Zum einen muß die Gesamtbevölkerung wirksam vor Infektion hauptsächlich durch Brucella-verseuchte Milch- und Fleischprodukte geschützt werden. Zum anderen müssen die Schutzmaßnahmen für die besonders exponierten Personengruppen ausgebaut und verbessert werden. Genaue arbeitshygienische Aufklärung, Tragen von Arbeitsschutzkleidung und Verwendung von Hautschutzsalben sollten hier genauso selbstverständlich werden wie der Einsatz von Melkmaschinen anstelle des Handmelkens (53).

Personen, die bereits einmal eine Brucellose durchgemacht haben, sind immer als infiziert zu betrachten und deshalb vom Blutspenderdienst auszuschließen.

Eine Schutzimpfung gegen Brucellose wird in den USA und in der Sowjetunion erprobt und weiterentwickelt. Obwohl schon eine erhebliche Senkung der Morbidität erzielt werden konnte (91), ist eine Schutzimpfung wegen erheblicher Komplikationen, die in anderen Fällen aufgetreten sind, noch nicht generell durchzuführen (5, 57, 80).

XIII L I T E R A T U R

- 1) A n d e r s , W. : Gegenwärtiger Stand der Epidemiologie der Brucellosen des Menschen in der Bundesrepublik Deutschland. BGBI (1959).
- 2) A z n a r - G a r c i a , J. : Brucellosis y higado. Clin. y Lab. 47, (1949) 81
- 3) B ä c k e r , F. , H. H e i n r i c h :
Zur Bang-Endocarditis.
Münch. med. Wschr. 101, (1959) 2264
- 4) B e a t t i e , C. P., J. S c h m i t h ,
W. J. T u l l o c h : Undulant fever in
Scotland. Lancet 1, (1935) 1427
- 5) B e k l e m i s c h e w , N. D. : Zur Pathogenese
der Brucellose. In: Die Brucellose des Menschen.
S. 295, Hrsg. J. Parnas, W. Krüger und
E. Töppich, Berlin VEB Verlag Volk und
Gesundheit 1966.
- 6) B ü r k i , F. : Die Standartisierung der Kom-
plementbindungsreaktion auf Brucellose.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 185, (1961) 183
- 7) C a l d e r , M. : Chronic brucellosis.
Sth. med. J. (Bgham., Ala.) 32, (1940) 451
- 8) C a n t a l o u b e , P. : La fièvre de Malte en
France; étude clinique d'après 200 cas per-
sonnels. Hrsg. A. Maloine, Paris (1911)
- 9) C a r p e n t e r , C. M., R. B o a k :
Treatment of human brucellosis; view of
current therapeutic methods.
Medicine 15, (1936) 103

- 10) Castañeda, M. R. : Brucellosis. 1.
edit. Mexico: La Prensa Medica Mexicana (1942)
- 11) Castañeda, M. R. : Chemotherapy of
Brucellosis. Bull. Wld. Hlth. Org.: 16,
(1957) 443
- 12) Castañeda, M. R. : Laboratory diagnosis
of brucellosis in man.
Bull. Wld. Hlth. Org. 24, (1961) 73
- 13) Cauwenberge, H. van, A. Decor-
tis, G. Mestrez : A propos de
quelques cas de brucelloses humaines.
Rev. méd. Liège 13, (1958) 218
- 14) Cody, C. C. jr. : Brucellosis in otoklaryn-
gology. Arch. Otol. 23, (1936) 441
- 15) Conway, H. : Lymphadenopathy in brucello-
sis. Brit. med. J. 2, (1949) 787
- 16) Dalrymple-Champneys, W. :
Brucella infection and undulant fever in man.
Oxford University Press, London, (1960)
- 17) De Jong, R. N. : Central nervous system
involvement in undulant fever, with the re-
port of a case and the survey of the literature.
J. Nerv. Ment. Dis. 83, (1936) 430
- 18) Drieux, H. : The problem of animal
brucellosis in connexion with meat inspection.
WHO/Bruc. 238 (1963)
- 19) Eisele, C. W. : Brucellosis (Undulant
fever). In: Current Therapy S. 8, Hrsg. H.F.
Conn, W. B. Saunders, Philadelphia (1966)

- 20) E n t e l , H. J. : Brucella-Bakterien in
Fleisch und Fleischerzeugnissen.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 72 (1959) 461
- 21) E v a n s , A. C. : Chronic Brucellosis.
J.Amer.med.Ass. 103, (1934) 665
- 22) F a i d h e r b e , C. : A propos des compli-
cations cochléo-vestibulaires de la fièvre de
Malte. Rev. Laryng.Otol. Rhinolog. 76 (1955)
918
- 23) F a u c o n n e t , Ch. : Sur la fréquence de
la fièvre ondulante (maladie de Bang) en Suisse.
Zyma-J. 4, (1957) 176
- 24) H a l l p i k e , C. S. : Caloric Test. Pract.
- 25) H a r r i s , H. J. : Brucellosis (Undulant fever).
Clinical and subclinical. P. Hoeber
New York (1950)
- 26) H e m b e r g e r , H. J. : Brucellose.
Diss. Heidelberg (1955)
- 27) H e r t e r , R. , H. U. J a c k w i t z ,
E. S c h a a l : Die Bang-Infektion des
Menschen. Dtsch.med.Wschr. 79, (1954) 1411
- 28) H i r s c h , C. : Brucellosis and otolaryngolog.
Ann. Otol.Rhin.Laryng. 44, (1935) 442
- 29) H u d d l e s o n , I. F. : Biochemical and
histopathological reactions in the evolution
of bovine brucellosis. In: Reproduction and
Infertility. Michigan State Univ. Cenzannial
Symp. Rep. (1955) 27

- 30) H u d d l e s o n , I. F., A. V. H a r d y ,
A. D. D e b o n o : Brucellosis in man and
animals. New York: Commonwealth Fund (1943)
- 31) H u g e s , M. L. : Mediteranean, Malta or
Undulant Fever. London, Macmillan (1897)
- 32) I m b o d e n , J. B., A. C a n t e r ,
L. E. C l u f f and W. T r e v e r :
Brucellosis. III. Psychologic aspects of
delayed convalescence.
Arch.intern.Med. 103, (1959) 406
- 33) I n t r o z z i , P. , A. B a s e r g a :
Klinik und Therapie der Brucellosen.
Ergebn.inn.Med.Kinderheilk. 63, (1943) 595
- 34) J a n b o n , M., L. B e r t r a n d :
Le problème de la brucellose chronique.
Montpellier méd. 52, (1957) 1
- 35) J u l l i e n , J. : La brucellose chronique
chez l'homme. Presse méd. 1, (1935) 451
- 36) L a n d e n b e r g e r , O. : Brucellose.
Öff.Gesundh.-Dienst 8, (1953) 15
- 37) L e r c h e , M., H. J. E n t e l : Nachweis
lebender Melitensibakterien in Geweben und
Organen brucella-ansteckungsverdächtiger
Schlachtschafe.
Berl.Münch.tierärztl.Wschr. 72, (1959) 319
- 38) L i e b e r h e r r , W. : Zur Therapie des
Febris undulans Bang. Wien.Arch.inn.med. 24,
(1933) 101

- 39) L ö f f l e r , W. , D. L. M o r o n i :
Die Brucellose. In: Handbuch der inneren
Medizin, Bd. I/2, 100. Springer, Berlin-
Göttingen-Heidelberg: (1952)
- 40) L ö f f l e r , W. , D. L. M o r o n i ,
W. F r e i : Die Brucellose als Anthropo-
Zoonose. Febris undulans. Berlin-Göttingen-
Heidelberg: Springer (1955)
- 41) L o u g h l i n , E. A. , L. A l c i n d o r ,
A. A. J o s e p h : Extended low-level
dosage of oxytetracycline. II. Progress re-
port. In Antibiotics Annual 1958 - 1959,
p. 256. New York: Medical Encyclopedia Inc.
1959
- 42) M a g i l l , G. B. , I. H. K i l l o u g h ,
S. I. S a i d : Cortisone and combined
antibiotic therapy of acute brucellosis
melitensis. Amer.J.Med. 16, (1954) 810
- 43) M a g o f f i n , R. L. , W. W. S p i n k :
The Protection of intracellular Brucella
against streptomycine alone and in combina-
tion with other antibiotics.
J.Lab.Clin. Med. 37, (1951) 924
- 44) M a r r a , N. , C. S e q u i : Osservazione
cliniche su un caso di meningo-encefalite
brucellare. Aggiorn.Med.Infez. 3, (1957) 245
- 45) M a r s t o n : zitiert nach Wundt (92)
- 46) M a r t i n , W. E. , D. R. N i c h o l s ,
O. H. B e a r s : Chronic localized brucel-
losis with recurrent constitutional manifesta-
tions. Arch.intern.Med. 106, (1961) 75

- 47) M o C u l l o u g h , N. B., G. A. B e a l :
Antimetabolic action of sulfadiazine and
certain antibiotics for Brucella.
J.infect.Dis. 90, (1952) 196
- 48) M e i n i c k e , K. : Die Brucellosen. In:
Handb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. IV/1A
Hrsg. A. Marchioni und H. Götz, Springer,
Berlin (1965)
- 49) M o h r , W. : Brucellosen. In: Handb. d. Kin-
derheilk., Bd. V, Hrsg. H. Opitz und F. Schmid
S. 567, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg
(1963)
- 50) M o s c h k e w i t s c h : zitiert nach Töppich,
Krüger, Parnas (87)
- 51) O l d e r s h a u s e n , H. F. v.: Diagnostik
der menschlichen Brucellose.
Berl.Med. 12, (1961) 53
- 52) O l d e r s h a u s e n , H. F. v.: Zum derzei-
tigen Stand der Therapie der Brucellose.
Dtsch.med.Wschr. 93 (1968)
- 53) O l d e r s h a u s e n , H. F. v.: Krankheiten
durch Brucellen. In: Infektionskrankheiten.
Hrsg. Gsell u. Mohr, Springer, Berlin-Heidel-
berg-New York (1968)
- 54) O l d e r s h a u s e n , H. F. v.: Brucellose.
In: Klinik der Gegenwart, Bd. IV, S. 275.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin (1956)
- 55) O p p e n h e i m e r , A., E. W. D e n n i s
and B a d e e n , M.: Involvement of the
mastoid and granulopenia in Brucella infection.
Pract. oto-rhino-laryng. 1, (1938) 305

- 56) O s w a l d o - R u s i n o w a , A.,
G. J a n c z e w s k y, J. K u s :
Hearing disorders in chronic brucellosis.
Przegl.epidem. 19, (1965) 49
- 57) P a r n a s , J., W. K r ü g e r , E. T ö p -
p i c h : Die Brucellose des Menschen.
VEB Verlag:Volk und Gesundheit, Berlin (1966)
- 58) P a t e r s o n , D. H., C. H a r d w i c k :
Undulant Fever in Children.
Arch.Dis. Childhood 13, (1938) 65
- 59) P a u l s , H., O. S t a h l e r : Über das
Auftreten von Febris undulans Bruce in
Rheinland-Pfalz. Medizinische (1957) 1328
- 60) P a v l á k , R. : Frekvence a význam neurologické
symptomatologie brucelózy. Cesk.Neurol. 26
(1963), 377.
- 61) P a v l á k , R. : Neurobrucellose. In: Die Bru-
cellose des Menschen. Hrsg. J. Parnas, W. Krü-
ger, E. Töppich. Verlag: Volk und Gesundheit,
Berlin (1966)
- 62) P f a n n e n s t i e l , W. : On the possi-
bilities of potentiation of the healing effect
of sulfonamides and antibiotics by nonspecific
stimulation therapy.
Ärztl. Forsch. 13, (1959) 607
- 63) P o u r s i n e s , Y., F. M s a l l a m ,
J. H a y e k : La méningo-encephalite experi-
mentale allergique brucellosique au lapin et
du cobaye.
Semaine des Hop., 24, (1948) 2967

- 64) R e n o u x , G. : Some aspects of human brucellosis. FAO/WHO Seminar on Zoonosis. Wien 1952.
Zit. nach Wundt (92)
- 65) R i m b a u d , L. , M. J a n b o n : Le foie dans le melitococcie.
J. med. franc., 25, (1936) 81
- 66) R o g e r , H., Y. P o u r s i n e s :
Meningo-encephalitis brucellosiques.
Med.trop. 11 (1951) 217
- 67) R u d n e w , G. P. : Die Brucellose.
Moskva: Medgiz 1955
- 68) R u e d i , L. : Efectos Terapeuticos y toxicos de la estreptomycina. Otolaryngológica
Vol. 2, 2, (1951) 139
- 69) R u k a v i n a , W. : Nervensystemveränderungen beim Maltafieber. In: Pokroky vo vyskume brucelôzy Bratislava (1957).
Zit. nach J. Parnas, W, Krüger, E. Töppich (57)
- 70) S c h i r g e r , A. , B. N i c h o l s ,
B. M a r t i n , E. W e i l l m a n ,
L. W e e d : Brucellosis. Experiences with
224 patients. Ann intern. Med. 52, (1960) 827
- 71) S c h m i d t W. : Aktuelles zur Frage der
Brucellose. Ther. d. Gegenw. 97, (1958) 140
- 72) S c h r ö d e r G. , E. T ö p p i c h :
Zur Spondylopathia und Arthropathia Bang.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 196, (1958) 342

- 73) S i g n o r e l l i , S. : L'infezione brucellare nell'uomo.
2. Edit. Neapel: Idelson 1949
- 74) S o u t e y r a n d , P. : Traitement des brucelloses. Marseille med. 93, (1956) 375
- 75) S p i n k , W. W. : The nature of brucellosis.
University Press, Minneapolis (1956)
- 76) S p i n k , W. W. : Brucellosis. In:
Immunological Diseases, S. 455, Hrsg. M.
Samter, H. L. Alexander, J. A. Churchill,
London (1965)
- 77) S p i n k , W. W. : Current status of therapy
of brucellosis in human beings.
J. Amer. med. Ass. 172, (1960) 697
- 78) S p i n k , W. W. , W. H. H a l l : The
influence of cortisone and adrenocortico-
trophic hormone (ACTH) in acute and chronic
human brucellosis.
J. clin. Invest. 31, (1952) 958
- 79) S p i n k , W. W. , D. A n d e r s o n :
Brucella studies on bank blood in a general
hospital. J. Lab. clin. Med. 35, (1950) 440
- 80) S p i n k , W. W. , H. H a l l , J. F i n -
s t a d , E. M a i l l e t : Immunisation
with variable Brucella organisms. Results
of a safety test in humans. Bull.Wld.Hlth.
Org. 26, (1962) 409
- 81) S t a b l e f o r t h , A. W. , L. M. J o n e s :
Report of the subcommittee on taxonomy of the
genus Brucella. Speciation in the genus Brucel-
la. Int.Bul.Bact. Nomencl. 13, (1963) 145

- 82) S t i g l i a n i , R. : Per l'anatomia patologica delle condriti e pericondriti laringee in corso melitense.
Arch. "De Vecchi" Anat.pat. 3, (1941) 765
- 83) S t ö r i k o , H a s s e : zit. nach W. Mohr (50)
- 84) S u r a n , M. : Contribution a l'étude des donnees anatomo-pathologiques de la neurobrucellose. Thèse Marseille 1953. Zit. nach Oswaldo-Rusinowa, Janczewsky, Kuś (56)
- 85) T a y l o r , R. M. : zit. nach Löffler, Moroni, Frei (41)
- 86) T h o m p s o n , V. E. R., E. C. B e r i n s t e i n : Neuronitis vestibular en brucellosis. Pren.med.argent. 50, (1963) 790
- 87) T ö p p i c h , E., W. K r ü g e r ,
D. T ö p p i c h - S t r a u b : Zur Klinik der Brucellose des Menschen.
Dtsch.Gesundh.Wes. 16, (1961) 2197
- 88) T r e v e r , R. W., L. E. C l u f f ,
N. P e l l i e r , J. L. B e n n e t . j r. :
Brucellosis. I. Laboratory-acquired infection.
Arch.intern.Med. 103, (1959) 381
- 89) T u s z k i e w i c z , A. R. : Biol.Inform.
Min.Zdrow. 12, (1962) 133.
Zit. nach J. Parnas, W. Krüger u. E. Töppich (58)
- 90) V e r c i l l i o , L., O. Z a n g a l i a :
L'associazione eritromicina-vaccino nella terapia della melitense.
Gaz.med.ital. 117, (1958) 223

- 91) V e r s h i l o v a , P. A. : The use of live vaccine for vaccination of human beings against brucellosis in the USSR.
Bull.Wld.Hlth.Org. 24, (1961) 85
- 92) W u n d t , W. : Krankheiten durch Brucellen.
In: Infektionskrankheiten. Hrsg. Gsell,
Mohr. Springer, Berlin-Heidelberg-New York
(1968)
- 93) Y o w , J. C. B r e n n a n , H. G l e n c u r ,
L. I s r a e l : Calcified granulomata of the spleen in long standing brucellar infection.
Ann.intern.Med. 55, (1961) 307

D I E S Y P H I L I S

- I. DEFINITION
- II. GESCHICHTLICHES
- III STATISTIK
- IV BAKTERIOLOGIE
- V ÜBERTRAGUNG, LOKALISATION
- VI VERLAUF
- VII DIAGNOSE

- VIII DIE SYPHILIS DER MUND- UND RACHENHÖHLE
- IX DIE SYPHILIS DES LARYNX
- X DIE SYPHILIS DES OESOPHAGUS
- XI DIE SYPHILIS DER NASE UND DER
 NASENNEBENHÖHLEN
- XII DIE SYPHILIS DES OHRES

- XIII THERAPIE DER SYPHILIS
- XIV LITERATUR

I. D E F I N I T I O N

Die Syphilis ist eine zyklisch verlaufende chronische Infektionskrankheit, deren Erreger das Treponema pallidum ist. Sie verläuft in drei (bzw. vier) Stadien, die ihrerseits Ausdruck einer bestimmten sich wandelnden Reaktion des Organismus auf den Krankheitserreger sind und kann entweder angeboren (Lues connata) oder erworben (Lues acquisata) sein.

II G E S C H I C H T L I C H E S

Es wird angenommen, daß die Syphilis 1493 durch die Seeleute des Columbus von Amerika nach Europa gebracht worden ist. Für diese Theorie spricht das explosionsartige Auftreten der Seuche im Heere Karls VIII. von Frankreich bei der Belagerung von Neapel (1494), an der erkrankte Söldner aus Spanien beteiligt waren. Nach dem Zug des französischen Heeres durch Italien, die Schweiz und Frankreich verbreitete sich die Syphilis sehr schnell in weiten Teilen Europas und wurde dem vermeintlichen Ursprung nach als "Franzosenkrankheit" bezeichnet. Man hielt die Seuche zunächst als eine Strafe Gottes für den schlechten Lebenswandel der Menschheit, da noch nicht bekannt war, daß die Übertragung hauptsächlich durch den Geschlechtsverkehr erfolgt. Dies erkannte man erst Mitte des 16. Jahrhunderts. Da die Krankheit von nun an als Schande galt, gingen die Leute nicht mehr zum Arzt, was der weiteren Verbreitung Vorschub leistete. Es wird auch in Erwägung gezogen, daß sich die Syphilis von einer anfänglich ausgesprochenen Schmutzinfektion der Tropen (Fram-

bösie) durch die verbesserten hygienischen Verhältnisse in Mitteleuropa zur vorwiegend durch geschlechtliche Infektion übertragenen Form der heutigen Syphilis entwickelte (29).

Die Erforschung der Krankheit war durch viele medizinische Irrtümer gekennzeichnet, bis 1905 von F. Schaudinn und E. Hofmann die Spirochäta pallida als Erreger entdeckt wurde. Schon ein Jahr später führten Wassermann, Neisser und Buck die Wassermann'sche Reaktion (Wak) in die Diagnostik ein.

1910 empfahlen P. Ehrlich und S. Hata das Salvarsan für die Luesbehandlung, das dann schließlich 1943 durch die ersten erfolgreichen Ergebnisse mit Penicillin seine Bedeutung wieder verlor.

III S T A T I S T I K

Im Schrifttum der letzten Jahre ist mehrfach darauf hingewiesen worden, daß die Zahl neuer Syphilisfälle nach einem stetigen Rückgang infolge der Einführung der Penicillintherapie seit Mitte der 50er Jahre in allen Teilen der Welt, vor allem in den Großstädten, wieder zunimmt (74, 87, 88).

Nach Brown (15) betrug 1959 die Zahl der gemeldeten Fälle von Syphilis in den USA 120 000, davon 8 200 vom primären erworbenen Typ. Derselbe Autor schätzt die Zahl der unbehandelten Syphiliserkrankten in den USA auf 1 200 000, davon 60 000 Neuerkrankungen pro Jahr. M. Steiner und W. N. Alexander (120) geben an, daß sich die Zahl der Fälle von infektiöser Syphilis

des 1. und 2. Stadiums von einem Tiefpunkt mit 6 516 Fällen 1955 bis 1962 mit über 20 000 mehr als verdreifacht hat, was auch von Shambaugh jr. (116) bestätigt wird. Ebenfalls verdreifacht hat sich die Häufigkeit der Syphilis des 1. und 2. Stadiums laut V. D. Fact Sheet von 1963 (129) im Zeitraum von 1958 und 1963. Dabei muß noch bedacht werden, daß weder bekannte Fälle im militärischen Bereich noch unbekannte oder undiagnostizierte Fälle erfaßt sind, so daß man annehmen muß, daß die Situation in Wirklichkeit noch alarmierender ist (120).

Als Folge der Zunahme der erworbenen Syphilis stellten N. J. Fiumara und S. Lessel (33) zwischen 1960 und 1969 ein Ansteigen der congenitalen Syphilis bei Kindern unter 1 Jahr um 117 %, bei Kindern unter 10 Jahren sogar um 168 % fest.

Für diese erneute Zunahme der Syphilis werden von G. Smoller Pinto, Vivar und Ortega (119) folgende Gründe angegeben:

- 1) Leichtfertige, ausnahmslose Anwendung von Antibiotika, verdeckt die anfängliche Manifestation der Syphilis.
- 2) Fehlen genauer medizinischer Kontrollen in den meisten Fällen von behandelter Syphilis.
- 3) Es werden keine Berichte an die Gesundheitsbehörde erstattet.
- 4) Aufklärungskampagnen und serologische Massensuntersuchungen werden nicht durchgeführt.
- 5) Die fortschreitende sexuelle Freiheit in vielen Ländern bringt Promiscuität und Homosexualität mit sich.
- 6) Junge Ärzte sehen Syphilis als eine Krankheit der Vergangenheit an.

Für New York hat Sulzberger den Nachweis erbracht, daß die Homosexualität wesentlich zur Zunahme der Syphilis beiträgt (119).

Hofmeier (55) vermutet, daß auch der wachsende internationale Tourismus mit der erneuten Zunahme der Syphilis in Zusammenhang steht.

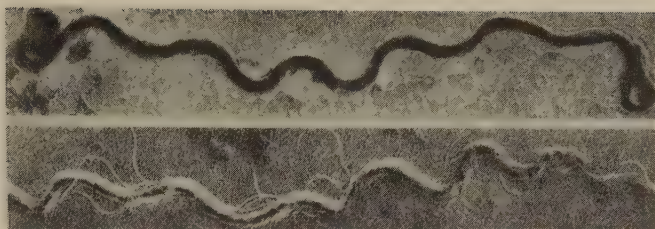
In Deutschland ist die Lage nicht einheitlich und auch schwer zu überblicken, nachdem hier seit 1954 keine Meldepflicht und damit auch keine amtliche Statistik der venerischen Krankheiten mehr besteht. Jedoch scheint auch hier die Zahl frischer Syphilisfälle in verschiedenen Großstädten erheblich zugenommen zu haben (55).

IV B A K T E R I O L O G I E

Der Erreger der Syphilis, das *Treponema pallidum*, ist gramnegativ, stark spiralig gewunden (6 - 14 Windungen) mit meist gestreckter Längsachse. Die Treponemen sind lebhaft aktiv beweglich, wobei sie vor allem charakteristische Rotations- und Abknickungsbewegungen durchführen. Sie sind etwa 6 - 14 μ lang, und so dünn (0,3 μ), daß sie im gewöhnlichen Lichtmikroskop nicht sichtbar sind. Sie sind schwer anfärbbar, weshalb man sie mit Silber "imprägniert" und dadurch im Dunkelfeld sichtbar macht (66, 87).

Das *Treponema pallidum* kann nach Lange (66) bei 25° C in Gegenwart reduzierbarer Substanzen in flüssigen Nährmedien 3.- 6 Tage beweglich bleiben. In Blutkonserven sind die Erreger bei 4° C mindestens 24 Stunden lebensfähig, was für Bluttransfusionen sehr bedeutungsvoll ist.

Sehr empfindlich sind Treponemen gegen Temperaturerhöhung auf 42° C und gegen Austrocknung.



- Abb.1: a) *Treponema pallidum*, 6 - 14 μ lang, pathogener Nichols-Stamm. Pd. - bedampft. Elektronenoptisch 26 000 mal. Ein sich spiralig um den Treponemenleib windendes Fibrillenbündel ist erkennbar.
- b) *Trep.pall.*, path. Nichols-Stamm. Elektronenoptisch 30 000 mal. Die geiselartigen Fäden stellen wahrscheinlich ein Kunstprodukt dar (aufgefasertes Fibrillenbündel)
- (Nach Schürmann, Greither, Hornstein (112))

V Ü B E R T R A G U N G , L O K A L I S A T I O N

Die Syphilis zählt nach unserem Gesetz zu den Geschlechtskrankheiten. Infektionsweg und Lokalisation spielen dabei keine Rolle, da der Erreger an jeder Körperstelle durch kleine Haut- und Schleimhautverletzungen eindringen kann. Es gibt auch "nicht venerische" Syphilis, die vor allem bei niedrigem hygienischen und zivilisatorischem Stand vorkommt (112).

Am weitaus häufigsten aber erfolgt die Übertragung von Mensch zu Mensch durch direkten Kontakt, meist durch Geschlechtsverkehr, weshalb auch ca. 90 % aller luischen Primäraffekte im Genitalbereich lokalisiert sind. Von den restlichen 10 % extragenitaler Lokalisationen ent-

fällt etwa die Hälfte auf Lippen und Mundschleimhaut. In jüngster Zeit dürfte sich das Verhältnis jedoch infolge veränderter sexueller Praktiken noch weiter zugunsten der oralen Lokalisation verschoben haben (74). Als sonstige Sitze des Primäraffekts kommen vor allem Anus (bei Homosexuellen), Brust und Finger in Frage. In seltenen Fällen kann es auch einmal zu einer Übertragung ohne direkten Kontakt durch gemeinsam benutzte Gegenstände kommen, was aber unter heutigen hygienischen Verhältnissen sehr unwahrscheinlich ist. Schließlich sei noch die Übertragung von Luikerblut als Infektionsmöglichkeit erwähnt (112).

VI K R A N K H E I T S V E R L A U F

L u e s I

Bei einer Syphilisinfection entwickelt sich nach einer Inkubationszeit von etwa 3 - 4 Wochen an der Eintrittsstelle der Primäraffekt, eine derbe, rasch ulcerierende Papel, die nicht schmerzhaft ist. Dieser meist einzelne Primäraffekt kann bei etwa der Hälfte der weiblichen und bei einem kleinen Teil der männlichen Syphilisfälle fehlen (19). Er heilt narbenlos ab, hinterläßt aber fast immer diskrete Folgezustände wie Induration, abblassendes Erythem, De- oder Hyperpigmentierung (112).

Im klinischen Bild zeigt sich 2 - 3 Wochen nach dem Auftreten des Primäraffektes eine Schwellung der regionären Lymphknoten. Die Erreger dringen kurz nach der Infektion in die Lymphbahnen ein, ohne daß klinisch eine Entzündung der Lymphgefäße zu erkennen ist. Erst 5 - 6 Wochen danach schwellen die Lymphknoten langsam und schmerzlos bis zu Hühnereigröße an, wobei sie stets gegeneinander abgrenzbar, verschieblich und nie verbacken sind (86).

Je nach Lokalisation schwellen bei Prozessen im vorderen Mund-, Gesichts- und Nasenbereich die submentalen, bei solchen im Mund- oder mittleren Kieferbereich die submaxillären und bei Nasen-, Nasenrachenraum- und Racheninfektionen die Lymphknoten der Kieferwinkel und der seitlichen Halsregion an.

Von der 6. Woche nach der Infektion an werden die klassischen Seroreaktionen (siehe Serodiagnostik) positiv, in der 7. Woche können sich Allgemeinerscheinungen wie Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Fieber einstellen (28, 86).

L u e s II

Der Beginn des Sekundärstadiums wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben. Während H. Eickhoff (28) Primär- und Sekundärstadium als seronegative bzw. seropositive Frühsyphilis versteht, demnach also bei ihm das Sekundärstadium mit den ersten positiven klassischen Seroreaktionen beginnt, sehen andere Autoren (19, 86) das Auftreten der Roséola (ca. 8 - 10 Wochen nach der Infektion), der ersten Exantheme der Sekundärperiode, als Anfang dieses Stadiums an. Es besteht aus einer Aussaat von kleinen, wenige Millimeter großen hellroten Flecken, die am Stamm, an Armen und Beinen, Stirn und Hals zusehen sind. Neben den Flecken können im Laufe der Zeit auch einzelne flache Papeln ohne Juckreiz, evtl. mit leichter Schuppung auftreten. Das Exanthem kann, muß aber nicht, mit den oben erwähnten Allgemeinerscheinungen verlaufen. Es kann oft spontan innerhalb von 6 Monaten verschwinden, um nach einer gewissen Latenzzeit von Wochen oder Monaten zu rezidivieren. Diese Rezidive bestehen meist aus mehreren gruppierten Elementen und einzelnen stärker hervortretenden Papeln. Darauf folgen nach Wochen oder Monaten verschiedenartige Hautausschläge, teils schuppende Exantheme an Händen und Fußsohlen, und in der Analgegend können breite, sehr infektiöse Condylome auftreten. Auch diffuser oder kleinfleckiger Haarausfall, sowie Rhagaden an Mundwinkeln und

Nasolabialfalten können in Erscheinung treten. Die sekundären Exantheme können Hyperpigmentierungen, aber auch ein fleckförmiges Leukoderm hinterlassen, das noch nach vielen Jahren die durchgemachte Syphilis erkennen läßt.

Stark schmerzhaft können leichte Menigitiden, Chorioi-ditiden undluetische Periostitiden an den Tibiakanten der Röhrenknochen während der Sekundärperiode sein.

Die serologischen Reaktionen bleiben auch in Zeiträumen der Latenz stets positiv, so daß der Nachweis der Spi-rochäten dem Geübten eine sofortige Diagnosestellung erlaubt. Während des Sekundärstadiums besteht bei nicht ausgeheilter Syphilis eine Immunität gegenüber Superinfektionen (sogenannte Infektionsimmunität). Die Lues II erstreckt sich längstens über 3 Jahre nach der Infektion (42).

D i e T e r t i ä r s y p h i l i s

Nach einer Latenzzeit unbestimmter Dauer, die keinerlei Erscheinungen zu zeigen braucht und nur durch die Sero-reaktionen festzustellen ist, entwickelt sich das Ter-tiärstadium. Sein Beginn kann 5 bis 30 Jahre nach dem Infektionszeitpunkt liegen. Die Spätsyphilis tritt im Gegensatz zu Primäraffekt und Sekundärstadium nicht ge-setzmäßig auf. Vielmehr kann die Syphilis auch mit der Latenzzeit ausklingen und als symptomlose Infektion, d. h. nur mit positiven Seroreaktionen, bestehen bleiben.

Das klinische Bild der Tertiärsyphilis zeigt keine akut entzündliche Veränderungen mehr, sondern imponiert durch geschwulstartige Gewebsverdichtungen, spezifische Neu-bildungen von großer Derbheit und chronischem Verlauf. Diese "Syphilome" sind schmerzlos und praktisch nicht mehr ansteckend. Sie werden in zwei Formenkreise unter-teilt: das hochliegende Knochensyphilom, die Syphilis

tuberosa und das tiefliegende, den Knochen erweichende Knochensyphilom, die Syphilis gummosa (86). Außerdem können von der Tertiärsyphilis alle Organe und Knochen befallen werden. Unter anderem wurde von Arthritis syphilitica, Rachitis luetica, Chorioiditis, Knochengummen, Erkrankungen der Lunge, der Nieren und der Leber berichtet. Auch Gefäßerkrankungen, die sich im zweiten oder dritten Jahrzehnt nach Ansteckung manifestieren, spielen eine wichtige Rolle, da sie unter anderem zum schnellen plötzlichen Herztod des Syphilitikers führen können (19).

Die Seroreaktionen der Haut sind beim Tertiärstadium der Syphilis immer positiv, während sie bei anderen Organen auch negativ ausfallen können. Der Erregernachweis ist dann höchstens im mikroskopischen Schnitt möglich (19).

D i e N e u r o s y p h i l i s

Nach einem Zeitraum von 5 - 10 Jahren nach der Infektion kann das Zentralnervensystem befallen werden. Es kann zur Tabes dorsalis und zur progressiven Paralyse kommen.

Die T a b e s setzt blitzartig mit Schmerzen, vor allem in den Beinen, ein. Weitere Symptome sind das Gürtelgefühl sowie Krisen von Magen, Darm, Larynx, Blase und Herz, die eventuell fieberhaft sein können. Neben dem Reflexausfall an den unteren Extremitäten sind vor allem das Rhomberg'sche Phänomen (Schwankungen bei Schluß von Augen und Füßen) und die Ataxie (schlendernder Gang, Finger-Nasenversuch) zu erwähnen. Weiterhin kommen Optikusatrophy, Akustikusprozesse wie tabische Taubheit bzw. Nystagmus und Schwindel hinzu. Außerdem treten psychische Veränderungen, Osteo-Arthropathien, perforierende Ulcera, Aortendefekte und innere Blutungen auf (19, 67).

Die progressive Paralyse setzt oft mit neurasthenischen Reiz- und Ermüdungserscheinungen ein. Später kommen ausgesprochen psychische Symptome hinzu. Sprachstörungen wie Silbenstolpern und undeutliche Artikulation, Unregelmäßigkeiten, Unsauferkeiten und Auslassungen in der Schrift sind diagnostisch wichtige Zeichen. Weiterhin können Optikusatrophy, Pupillenstarre und halbseitige oder allgemeine Krämpfe auftreten (paralytische Anfälle mit Bewußtseinsstörungen). Anfangs erholen sich die Kranken schnell. Es kann aber, besonders bei einer Häufung der Anfälle, ein verschlechtertes Allgemeinbefinden zurückbleiben. Beim "Status paralyticus" schließlich tritt keine Erholung mehr ein, der Kranke ist vollkommen hilflos (67).

Neben diesen parenchymatösen Syphiliserkrankungen des Zentralnervensystems treten Gummata auf, die die Symptomatologie von Tumoren zeigen. Syphilitische Gefäßkrankungen führen hier zu ähnlichen Läsionen wie Endarteritis und Arteriosklerose. Akute Insulte, syphilitische Hemi- und Paraplegien sowie fortschreitende Involution von Hirnpartien können ebenfalls Bestandteile der Krankheit sein. Die syphilitische Natur des Leidens ergibt sich aus den Seroreaktionen (19).

L u e s c o n n a t a

Die Lues connata, bei der die Erreger von der erkrankten Mutter auf das Kind übertragen werden, ist heute eine vermeidbare Krankheit. Die praktische Ausrottung dieser Syphilisform kann mit den Mitteln der modernen Medizin erreicht werden. Frühzeitige pränatale Vorsorge, die einen serologischen Test auf Syphilis beim ersten Arztbesuch während der Schwangerschaft einschließt, sollte die Erkennung einer jeden Syphilisinfection bei Schwangeren gewährleisten. Die modernen Behandlungsmethoden sind sehr wirksam bei der Verhütung fetaler In-

fektionen oder bei ihrer Bekämpfung, falls sie bereits stattgefunden haben (33).

Im Gegensatz zur erworbenen Syphilis werden bei der angeborenen die Erreger von der syphilitischen Mutter mit dem Stoffaustausch diaplazentar auf das Kind übertragen. Bis zum 4. Schwangerschaftsmonat verhindert die Barriere der zylindrischen Langhans'schen Zellen der frühen Plazenta ein Eindringen der Spirochäten in den fetalen Kreislauf. Von der 16. Woche ab beginnt die Atrophie dieser Langhans'schen Zellen, nach dem 6. Monat sind sie nicht mehr vorhanden. Wird deshalb eine erkrankte Mutter vor der 16. Woche behandelt, wird dies in der Regel eine Infektion des Föten verhüten. Danach wird die Behandlung die Krankheit in utero heilen. Je später sie allerdings begonnen wird, desto eher besteht die Möglichkeit, daß das Kind, trotzdem es geheilt ist, einige der Zeichen der konnatalen Syphilis zeigt (33).

Bei Nichtbehandlung kann es zum syphilitischen Abort, zur Geburt eines kranken Kindes oder zu einer latenten, erst nach Jahren manifest werdenden Lues congenita tarda kommen. Leidet die Mutter an einer floriden Syphilis des ersten oder zweiten Stadiums, so ist ein Abort die Regel. Hat sie das Frühstadium überwunden, gebiert sie meist ein lebendes, aber krankes Kind. Erst in der Spätlatenz ergibt sich die Möglichkeit, daß die Frucht nicht mehr angesteckt wird (49).

Da bei der Lues connata die Infektion auf hämatogenem Weg vor sich geht, fehlt beim Kind der Primäraffekt. Die Generalisierung erfolgt also sofort, das erste Stadium wird übersprungen. Ansonsten besteht nur noch hinsichtlich des Verlaufs ein Unterschied zur erworbenen Syphilis. Die Lues connata verläuft meist schwerer und imponiert durch starke Beteiligung der inneren Organe (19).

Neben charakteristischen Exanthemen der Haut zeigen auch die Schleimhäute Veränderungen wie Schnupfen (Coryza

syphilitica) und Heiserkeit. Sehr früh können Schäden in den Ossifikationszentren der langen Röhrenknochen zu Epiphysenlösung führen. Die betroffenen Glieder hängen dann bewegungslos herab (Parot'sche Lähmung) (19, 112).

Die Sterblichkeit liegt auch bei geeigneter Behandlung noch bei 30 %, da die erkrankten Kinder wegen der Durchsetzung ihres ganzen Organismus mit Spirochäten lebensschwach sind (19).

Die Lues congenita tarda wird oft erst im Alter zwischen 5 und 20 Jahren entdeckt. Die auffallendsten Erscheinungen im klinischen Bild werden hier in der Hutchinson'schen Trias zusammengefaßt. Darunter versteht man charakteristische Zahnveränderungen, Innenohrschwerhörigkeit und Keratitis parenchymatosa. Auch dieluetische "Sattelnase" deutet manchmal zusammen mit einer postgummösen Perforation des harten Gaumens auffallend auf die Krankheit hin.

Oft sind diese Symptome aber nicht sehr ausgeprägt, treten nur einzeln auf oder können auch ganz fehlen, was den oft sehr späten Zeitpunkt des Erkennens erklärt.

Als weitere Symptome der Lues congenita tarda können schließlich alle Symptome der tertiären und der Neurosyphilis auftreten. Die Neurolues congenita tritt erst zwischen dem fünfzehnten und zwanzigsten Lebensjahr auf.

Die Seroreaktionen sind in allen Stadien der Lues congenita stark positiv und können es auch nach erfolgreicher Behandlung über Jahre hinaus bleiben (19, 112).

VII D I A G N O S E

Die Diagnose der Syphilis ergibt sich einerseits aus dem klinischen Bild der Krankheit, zum anderen existieren viele Nachweismethoden, deren wichtigste und gebräuchlichste nachfolgend besprochen werden sollen.

D e r N a c h w e i s i m D u n k e l f e l d

Beim Nachweis von *Treponema pallidum* im Dunkelfeld wird Reizserum vom Primäraffekt im Dunkelfeld betrachtet. Dabei ist darauf zu achten, daß der Patient vor der Entnahme des Serums nicht mit Antibiotika oder antibiotikahaltigen Salben behandelt wird, da sonst der Test negativ ausfallen kann. In diesem Fall muß mehrere Male Serum entnommen werden oder eine Punktion der regionären Lymphknoten erfolgen (86).



Abb.2: *Treponema pallidum*
im Dunkelfeld (nach
Meyer-Rohn (86))

SERODIAGNOSTIK

Die serologischen Untersuchungsmethoden ermöglichen über die Diagnostik hinaus auch die Kontrolle des Krankheitsverlaufs, sowie Rückschlüsse auf den Behandlungserfolg.

KLASSISCHE SEROREAKTIONEN

Mit den klassischen Seroreaktionen werden Lipoidantikörper (Reagine) nachgewiesen, die im Serum von Syphilitikern vorkommen und die für Syphilis charakteristisch, aber nicht spezifisch sind. Deshalb genügt der Nachweis mit einer klassischen Seroreaktion allein nicht zur Diagnose.

KOMPLEMENTBINDUNGSREAKTION

Wassermann, Neisser und Bruck führten die Komplementbindungsreaktion in die Syphilisdiagnostik ein.

Es treten dabei 5 Stoffe in Reaktion:

Ein syphilitischer Antigen (früher Rinderherzextrakt, dann Cardiolipin, Pallidaextrakt) tritt mit Hilfe eines Komplements mit einem syphilitischen Ambozeptor, dem zu untersuchenden Serum, in Reaktion. Sind im Serum syphilitische Antikörper (Ambozeptoren) enthalten, so reagieren diese unter Verbrauch des Komplements mit dem Antigen. Ein weiteres System, das sogenannte "hämolytische System", bestehend aus hämolytischem Ambozeptor (sensibilisiertes Kaninchenserum) und hämolytischem Antigen (Hammelblutkörperchen), das mit dem gleichen Komplement reagiert (Haemolyse), kann bei positiver Komplementbindungsreaktion nicht mehr reagieren, da das Komplement bereits verbraucht ist. Das Röhrchen verändert sich nicht. Ist die Reaktion negativ, d. h. das Komplement ist frei für das hämolytische System, tritt unter Ent-

färbung des Röhrchens Hämolyse auf (66, 77).

Zu den klassischen Seroreaktionen zählen außerdem die unter der Bezeichnung Nebenreaktionen zusammengefaßten F l o c k u n g s -, T r ü b u n g s - und K l ä - r u n g s r e a k t i o n e n . Auch sie sind nicht spezifisch, sondern beruhen darauf, daß bestehende Veränderungen der Globuline im Syphilitikerblut mit diesen Reaktionen sichtbar gemacht werden können.

Die größte Empfindlichkeit und Spezifität besitzen hier die M e i n i c k e - K l ä r u n g s r e a k t i o n II (MKR II) und der C a r d i o l i p i n - M i k r o - f l o c k u n g s t e s t (Venereal Disease Reserch Laboratories-Test = VDRL-Test). Ferner sind noch die Methoden von Kahn, Sachs-Witebski und die Mikroflockungsreaktion von Chediak zu erwähnen (87).

All diese klassischen Seroreaktionen haben den Nachteil, daß sie nicht absolut spezifisch sind. Diese Spezifität beträgt etwa 95 %, weil man keine spezifischen Antikörper, sondern nur Reagine damit nachweist, so daß es vorkommen kann, daß bei bestimmten Zuständen und Krankheitsbildern diese Seroreaktionen auch bei Malaria, Lepra, Endocarditis, Tumorerkrankungen, Tuberkulose, ja sogar bei Gravidität falsch positiv ausfallen (86, 87).

G. H. Konstant (64) hat von einigen Fällen berichtet, in denen bei Familien über drei Generationen chronisch falsch positive Seroreaktionen vorkamen, die offenbar auf einer g e n e t i s c h ü b e r t r a g b a r e n Erbanlage beruhten. Solche falsch-positiven Lues-Seroreaktionen können natürlich sehr leicht zu diagnostischen Irrtümern mit entsprechenden fatalen Konsequenzen führen. Deshalb ist man seit langem bestrebt, einen absolut spezifischen Test zu entwickeln, was erstmals Nelson und Meyer gelang, nach dem sie 1949 ein Nährmedium gefunden hatten, auf dem Treponemen bis zu 90 Stunden am Leben gehalten werden können. Damit hatte man die

Grundlagen für einen spezifischen Test, nämlich ein sicheres Treponemenreservoir. Nun entwickelten Nelson und Meyer den sogenannten

T r e p o n e m e n -
I m m o b i l i s a t i o n s t e s t (TP I):

Das Prinzip des Neson-Tests besteht darin, daß die lebhaft beweglichen Treponemen durch Antikörper, die im Syphilitikerserum enthalten sind, unbeweglich gemacht werden. Die Vorteile dieser Methode liegen darin, daß einmal spezifische Antikörper gegen Treponemen nachgewiesen werden, die in unseren Breiten das Vorliegen einer Syphilis beweisen, da Frambösie und Pinta, die ebenfalls positive Tests ergeben, hauptsächlich in tropischen Gebieten vorkommen. Außerdem erbringt der Nelson-Test auch bei biologisch falsch-positiven Seroreaktionen die richtigen Ergebnisse (86).

Sein Nachteil ist, daß er erst mit Auftreten von Antikörpern positiv wird, d. h. daß er bei der Lues I und bei Beginn des Sekundärstadiums noch negativ ist. Auch die Durchführung ist kompliziert und aufwendig und birgt deshalb ihre Fehlerquellen. Patienten, die unter Antibiotika oder teilweise auch anderen Drogen stehen, können positive Neson-Tests aufweisen. Schließlich kann eine passive Übertragung von Immobilisinen von der Mutter aufs Kind erfolgen, ohne daß Syphilis vorzuliegen braucht. Diese Immobilisine sind unter Umständen noch nach sechs Monaten im kindlichen Serum nachweisbar (86).

F l u o r e s z e n z - T r e p o n e m e n - A n t i -
k ö r p e r t e s t (FTA-Test)

In den letzten Jahren hat mit dem FTA-Test ein weiteres Verfahren seinen festen Platz in der serologischen Syphilisdiagnostik erlangt (43, 76, 87, 100, 101, 105). Dieser Test, der 1957 von Deacon, Falcone und Harris in die

Syphilisdiagnose eingeführt wurde, dient zum Nachweis von Antikörpern, die gegen *Treponema pallidum* gerichtet sind, im Serum und Liquor von Syphilispatienten.

Prinzip und Technik

Eine Suspension abgetöteter *Treponemen* des virulenten Nichols-Stammes wird auf einem Objektträger fixiert, mit einem Tropfen des zu untersuchenden Patientenserums überschichtet und 30 Minuten im Brutschrank inkubiert. Anschließend wird das Patientenserum vorsichtig abgewaschen. Vorhandene antitreponemale Antikörper binden sich während der Inkubation auf der Oberfläche der *Treponemen* und bleiben auch beim Abwaschen dort haften. Da die antitreponemalen Antikörper der Globulinfraktion des menschlichen Serums angehören, können sie in einem Inkubationsvorgang durch ein fluoreszenzmarkiertes Antihumanglobulinserum nachgewiesen und sichtbar gemacht werden. Es bildet sich ein Komplex aus *Treponema pallidum*, antitreponemalen Antikörpern und Antihumanglobulinantikörpern.

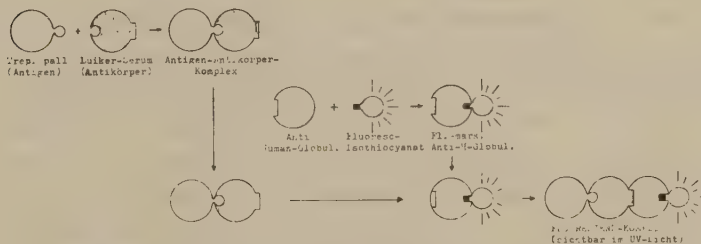


Abb.3: Prinzip der Immunofluoreszenz-Technik (nach Gregorczyk (43))

Bei positiven Ausfall, d. h. Vorliegen einer Syphilis, sind die mit Antikörpern beladenen *Treponemen* als grünleuchtende Gebilde gut zu erkennen. Im negativen Fall sind nur unspezifische Farbniederschläge und angedeutet die Umrisse der *Treponemen* zu erkennen (99, 100).

Indikation

Die hauptsächlichlichen Indikationen des FTA-Tests entsprechen denen des Nelson-Tests. Darüber hinaus kann mit dem FTA-Test der Syphilis-Nachweis schon im Frühstadium erfolgen, wenn alle anderen Seroreaktionen noch negativ ausfallen. Damit wurde eine wesentliche Lücke in der serologischen Lues-Diagnostik geschlossen.

Auch für die Erkennung einer früher durchgemachten und ausgeheilten Syphilis kann der FTA-Test herangezogen werden, wie Tramier und Mitarbeiter (126) jüngst gezeigt haben. Diese Autoren beobachteten, daß die Injektion abgetöteter Treponemen bei geheilten ehemaligen Syphilitispatienten einen weitaus höheren Anstieg des FTA-Titers bewirkt als bei gesunden Kontrollpersonen. Die somit mögliche Objektivierung einer anamnestischen Syphiliserkrankung kann sowohl bei der Begutachtung als auch bei der Klärung der Zusammenhänge zwischen der Syphilis und anderen Erkrankungen von Nutzen sein.

Spezifität

Insgesamt wird dem FTA-Test eine große Spezifität zugeschrieben (43, 87). Ein Blindversuch zeigte, daß die Resultate von FTA- und TPI-Test in über 98 % übereinstimmen (101). Durch Einführung des sogenannten FTA-Abs-Tests (fluor treponemal antibody absorption-test) konnte die Spezifität noch erhöht werden. Man ging dabei von der Erkenntnis aus, daß für den positiven Ausfall des FTA-Tests mindestens 2 Antikörper von Bedeutung sind, einer gegen das Treponema pallidum, der andere auch gegen andere Treponemen, u. a. die des Reiter-Stammes (13, 63). Dieser Antikörper wird durch Absorption an suspendierte Reiter-Treponemen eliminiert und kann damit das Testergebnis nicht mehr verfälschen.

Das Ergebnis ist ein weiteres Absinken der unspezifisch

positiven Resultate, die auch beim FTA-Test auftreten können. Petzold (99) berichtet von etwa 1 % unspezifisch positiven Resultaten bei Zoster, Buchanan (18) schreibt von einem falsch-positiven FTA-Test bei einer Schwangeren und Neblett und Mitarbeiter (94) berichten von unspezifisch positiven FTA-Test-Resultaten bei Autoimmunkrankheiten, die aber von Petzold (99) nicht bestätigt werden.

Ein wesentlicher Vorteil des FTA-Tests ist, daß er auch dann eine Aussage zuläßt, wenn das zu untersuchende Patientenserum treponemizide Substanzen (z. B. Antibiotika) enthält, was bekanntlich beim Nelson-Test nicht möglich ist.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß der FTA-Test in etwa dem Nelson-Test gleich kommt, gegenüber diesem aber folgende Vorteile hat:

- 1) Erfassung der Frühsyphilis,
- 2) Erfassung von Serum mit treponemiziden Substanzen,
- 3) wesentlich-einfachere Durchführbarkeit als der Nelson-Test und damit die Möglichkeit, den FTA-Test in die Routinediagnostik einzubeziehen,
- 4) Möglichkeit des Erkennens einer früher durchgemachten geheilten Syphilis-Erkrankung.

Es sei noch der R e i t e r - P r o t e i n - K o m - p l e m e n t - F i x a t i o n s t e s t (RPCF) erwähnt, der zur Zeit ebenfalls gebräuchlich ist: Es wird eine Lipoprotein-Fraktion eines nicht virulenten Stammes von *Treponema pallidum* als Antigenquelle verwendet (32).

N e u e U n t e r s u c h u n g e n

Trotz der immer wieder verbesserten serologischen Tests bleiben z. B. hinsichtlich der Behandlungsbedürftigkeit klinisch symptomfreier Patienten, der prognostischen Beurteilung und des therapeutischen Vorgehens noch bedeutungsvolle Fragen offen. H. J. Heitmann (51) geht diesen Fragen in seinen Untersuchungen über Lymphozytentransformationen und Immunglobuline im Blutserum nach.

Er geht von folgenden Erkenntnissen und Überlegungen aus: Die Lymphozyten des peripheren Blutes gelten nach der heutigen Auffassung nicht mehr als Altersform und Endstufe einer Entwicklungsreihe, sondern als Ruheform immunologisch aktiver Zellen. Sie lassen sich nicht nur in vitro kultivieren, sondern auch in Gegenwart einer unspezifischen Substanz (Phytohämagglutinin) zu Lymphoblasten transformieren, um letzten Endes in mitotische Teilung einzutreten.

Permain und Mitarbeiter, zitiert nach Heitmann (51), erkannten dann, daß immunologisch kompetente Lymphozyten von zuvor erkrankten bzw. sensibilisierten Versuchspersonen ebenfalls in vitro zu Transformation befähigt sind, wenn an Stelle des Phytohämagglutininis das spezifische Antigen hinzugegeben wird.

Heitmann (51) wies nun nach, daß sich die Lymphozyten des peripheren Blutes von syphilitisch erkrankten Personen (Lues II) durch *Treponema pallidum* als spezifisches Antigen in vitro zur Transformation stimulieren lassen. Mittels aktiven Meerschweinchenkomplements und fluoreszeinmarkierten Anti-Meerschweinchenglobulins gelang ihm der Nachweis von Immunglobulin im Bereich des Zytoplasmas dieser stimulierten Lymphoblasten.

Nach dem gelungenen Nachweis zellständiger Antikörper

liegt es nahe, daß diese immunologisch kompetenten Zellen große Bedeutung für die Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) des Serums haben, die im Krankheitsablauf der Syphilis eine besonders wichtige Rolle spielen.

Heitmann (51) untersuchte quantitativ die Immunglobuline IgA, IgG und IgM im Blutserum während der verschiedenen Lues-Stadien und stellte die Ergebnisse den serologischen Befunden der klassischen und spezifischen Methoden gegenüber. Dabei stellte er fest, daß es im Verlauf der syphilitischen Erkrankung zu deutlichen Konzentrationsvermehrungen von Immunglobulinen kommt. Es zeigte sich, daß die immunbiologische Sequenz der Klassen IgM am Übergang von der seropositiven Phase zur Generalisation und IgG während der Lues II mit dem klinischen Zeitablauf korrelierten. Ob sich auch für spätere Phasen bestimmte Beziehungen (besonders zur IgA-Klasse) ermitteln lassen, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Diese Untersuchungen haben bei Berücksichtigung der Befunde von Onisk, Laurell und Mitarbeitern, Pagnes, Aho, Delhanty und Catterall (zitiert nach Heitmann (51)) nicht allein theoretische, sondern auch praktische Bedeutung, weil sie die Möglichkeit eröffnen, die FTA- und FTA-ABS-Tests mit einem Anti-IgM- und einem Anti-IgG-Antihumanserum einer quantitativen Bestimmung zu erweitern. Durch vergleichende Betrachtung können dann Ergebnisse von diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Bedeutung erzielt werden.

VIII D I E S Y P H I L I S D E R M U N D - U N D R A C H E N H Ö H L E

Die Erscheinungsbilder der Syphilis im Bereich der Mundhöhle sind ungemein vielfältig. Neben augenfälligen pathologischen Erscheinungen, die ganz charakteristisch für die Syphilis sind, kommen ebenso geringfügige Veränderungen vor, die in der Eigenfarbe der Mundschleimhaut untergehen und deshalb allzuleicht übersehen werden können. Die Übergänge zwischen beiden Gruppen sind fließend, so daß man bei allen ungeklärten Lippen- und Schleimhautveränderungen an die Möglichkeit einer zugrunde liegenden Treponemeninfektion denken muß. Besonders verdächtig sind in dieser Hinsicht feine Schleimhautrhagaden an den Lippenwinkeln, sowie Epitheltrübungen an Gaumenbögen, Zungengrund und Rachenhinterwand (55).

Der P r i m ä r a f f e k t

Nach Schuermann, Greither und Hornstein (112) liegt der Primäraffekt im Mundhöhlenbereich am häufigsten an den Lippen. In der Häufigkeit folgen Tonsillen, Gaumenbögen, vorderes Zungendrittel, Mundwinkel, Zahnfleisch (Oberkiefer), Wangenschleimhaut und schließlich ubiquitär die ganze Mundschleimhaut.

An der Eintrittspforte der Erreger entsteht zunächst ein scharf umschriebenes, derbes, zuerst hell-, dann dunkelrotes, knötchenförmiges Gebilde. Durch Flächen- und Tiefenwachstum erfolgt Vergrößerung bis auf Pfenniggröße. Das Ausmaß kann schließlich von Stecknadelkopf- bis Handtellergröße variieren. Gleichzeitige repressive Veränderungen im bedeckenden Epithel lassen die zentralen Teile dieser primärluischen Granulationsgeschwulst erodieren.

Schließlich zeigt sich der vollentwickelte Primäraffekt als (Zitat): "rundliche (Kartenblattartig dünne bis knotig tiefe) indurierte Platte", "die infolge der erosiven Oberflächenalteration schinkenfarben, lackartig, glatt und sauber aussieht". Ende des Zitats (112).



Abb.4: Luische Primäraffekte
(nach Schuermann, Greither,
Hornstein (112))

Bei Lokalisation am Lippensaum, d. h. bei gleichzeitiger Beteiligung der Haut und der Lippenschleimhaut, kann die Oberfläche des Primäraffektes nassend-erosiv oder trocken-krustös aussehen.

Differentialdiagnostisch sind vorgetäuschte Epithel-läsionen oder ein abgelaufener Herpes auszuschließen. Hier weist die kartenblattartige Induration auf Syphilis hin. Ödeme können die Diagnose einerseits erschweren, andererseits lassen rüsselartig vorgetriebene Oberlippen oder ein herabhängender Unterlippenwulst an die syphilitische Natur der Erkrankung denken. Auch Rhagaden an den Lippen können syphilitischen Ursprungs sein und sind evtl. mit "aufgesprungenen Lippen" zu verwechseln. Mitunter besteht auch eine Ähnlichkeit des Primäraffekts zu Verbrennungen, z. B. durch Zigaretten hervorgerufen (29, 112).

Das tuberkulöse Geschwür weist im Gegensatz zum Primäraffekt eine unregelmäßige Form mit zackigen Rändern auf und ist sehr schmerzhaft. Bei Unklarheiten hinsichtlich der Diagnose ist auch die schmerzlose Schwellung der regionären Lymphknoten bei der Syphilis zu beachten (29).

Während normalerweise der Primäraffekt einzeln auftritt, berichtet Rille (105) von multiplen, distanzierten syphilitischen Primäraffekten, die gleichzeitig an Oberlippe und Genital auftraten. Die Inokulation muß hier an verschiedenen Stellen gleichzeitig durch kleine, klinisch vollkommen bedeutungslose Läsionen der Haut erfolgt sein.

Die Lokalisation des Primäraffektes am Zahnfleisch ist relativ selten. Das betroffene Gebiet, meist im Oberkieferfrontzahnbereich, ist dunkelrot angeschwollen und umgibt die Zähne wallartig. Das Infiltrat blutet meist leicht und ist besonders beim Essen sehr schmerzhaft. Auch hier sind die regionären Lymphknoten geschwollen, wobei aber die Halslymphknoten nicht tastbar sind. Abzugrenzen ist der Primäraffekt des Zahnfleisches gegen die Epulis fibrosa und gegen das Gingivasklerom (29).



Abb.5: Primäraffekt an der Unterlippe
(nach Maeker (74))

An der Z u n g e kommt der Primäraffekt vor allem im vorderen Drittel vor. Während Eickhoff (29) von einer erosiven Sklerose mit mäßiger Induration spricht, beschreibt Maeker (74) ein Ulkus mit einem weißlichen, lackartigen Überzug und hartem, erhabenem Rand. Auch die syphilitischen Prozesse an der Zunge können große Schmerzen verursachen.



Abb.6: Primäraffekt an der Zunge
(nach Maeker (74))

Die regionären Lymphknoten können, müssen aber nicht geschwollen sein. Differentialdiagnostisch sind Leukoplakie, Herpesbläschen und Verbrennungserscheinungen auszuschließen.

Eine besonders seltene Erscheinung im syphilitischen Krankheitsbild ist die Erkrankung der Zungen-tonsillen, von der Levy-Bing und Camus (68) sowie Scalor (110) berichten. Als Grund dafür, daß diese Form des Primäraffekts im Gegensatz zu dem der Tonsillen so selten ist, wird das Fehlen der Krypten, strukturelle Verschiedenheit und das Vorhandensein von Speichendrüsen in den Zungentonsillen angenommen (29).

Dagegen kann das klinische Bild bei Befall der Tonsillen (Tonsillenschanker) sehr vielgestaltig sein.

Fournier (24) und Mayr (80) unterteilen den Tonsillenschanker in 4 Formen. Die am häufigsten beobachtete ist die erosive Form. Hier bildet sich ein derbes, leicht erodiertes Infiltrat auf gerötetem Grund, wobei die Umgebung reaktionsfrei bleibt.

Die ulzeröse Form weist unebene, oft unterminierte Geschwürsränder und einen derben Ring auf, was besonders im Hinblick darauf zu beachten ist, daß andere ulzeröse Primäraffekte glatte Ränder haben.

Besteht der Primäraffekt aus einem flachen Geschwür, wird dies als anginöse Form bezeichnet, während die diphtheroide Form durch Pseudomembranen gekennzeichnet ist. Wichtige diagnostische Hinweise geben Einseitigkeit des Prozesses, Verhärtung und Schwellung der regionären Lymphknoten (5, 29).

Das Bild des Primäraffektes an den Tonsillen kann durch Sekundärinfektion erheblich verfälscht, ja sogar verdeckt werden. Es können in der Umgebung lakunäre, fol-

likuläre oder phlegmonöse Entzündungen auftreten. Auch Angina Plaut-Vincenti ist beobachtet worden. Sind die Lymphknoten an der Entzündung beteiligt, so werden sie druckschmerzhaft und lassen keine luische Erkrankung vermuten. Verdächtig sind dann vor allem Fälle, bei denen die übliche antiphlogistische Behandlung über lange Zeit nicht anspricht (29).

Die Ansteckungsgefahr scheint beim Tonsillenschanker sehr groß zu sein, was besonders in Gemeinschaften zum tragen kommt, die zusammen bestimmte Gebrauchsgegenstände (Besteck, Zahnbürsten usw.) benutzen (34).

Hofmeier (55) berichtet über einen Primäraffekt am Gaumenbogen. Der rechte Gaumenbogen war in diesem Fall infiltriert, grauweißlich verändert und zeigte eine Erosion an der Umschlagfalte zum hinteren Gaumenbogen. Der vordere Gaumenbogen wies ein Erythem mit einem kreisrunden, graugelben, etwa "buntstecknadelkopfgroßen" Ulkus auf. Der weiche Gaumen war leicht infiltriert, die Umgebung fast reizlos.

Im Rachen sitzen Primäraffekte bevorzugt am unteren Abschnitt der Plica salpingopharyngea und an der angrenzenden Rachenwand. Im Nasenrachenraum kommen sie hauptsächlich im Bereich der Tuben und an der Rückseite des Gaumensegels vor. Diagnostische Zeichen sind wiederum das umschriebene Infiltrat mit oberflächlicher Ulzeration und die indolente Schwellung der regionären Lymphknoten (29).

Von einem vorher noch nicht beschriebenen Primäraffekt berichten Meyer und Shklar (84). Es handelt sich um einen geröteten derben Prozeß am harten Gaumen, der einem Angiogranulom oder einem pyogenen Granulom ähnelt und praktisch nicht schmerzhaft ist.

Histopathologie

Das mikroskopische Bild des oralen luischen Primäraffekts entspricht nach Meyer Shklar (84) im wesentlichen dem einer unspezifischen Entzündung mit unterschiedlichen Graden epithelialer Degeneration und Ulceration. Die seltenen oralen Primäraffekte, die als proliferative Prozesse erscheinen, zeigen das Bild einer chronischen Entzündung und einer extensiven Proliferation kleiner Blutgefäße, ähnlich dem Angiogranulom oder dem pyogenen Granulom. Spirochäten können im allgemeinen nur durch Silberimprägnation sichtbar gemacht werden, während andere Färbemethoden meist versagen. Deshalb muß ein klinischer Verdacht auf Lues vorliegen, um zur richtigen Diagnose zu gelangen. In manchen Fällen treten eine perivaskuläre Lymphozyteninfiltration und eine akute Endarteritis obliterans in Erscheinung. Meist jedoch verschleiert die intensive Entzündungsreaktion der oralen Ulcerationen die perivaskuläre Entzündungsreaktion. Plasmazellen wurden als vorherrschende Komponente des Infiltrats bei Frühsyphilis beschrieben. Da Plasmazellen aber einen ganz gewöhnlichen Bestandteil entzündlicher Infiltrate der Mundschleimhaut ausmachen, ist ihre Anwesenheit keine Tatsache von diagnostischer Bedeutung (84).

Das Sekundärstadium

Im sekundären Stadium der Syphilis sind die Veränderungen im Bereich der Mundschleimhaut wesentlich vielgestaltiger, wobei die an die Tonsillen angrenzenden Partien des weichen Gaumens, der Wangenschleimhaut, der Gingiva und der Zunge bevorzugte Lokalisationen darstellen. Hier zeigen sich, abhängig von der Dauer der Erkrankung, linsengroße, düsterrote, zum Teil konfluierende Flecken (Angina specifica), die in bogiger Begrenzung vor dem harten Gaumen haltmachen. Es kommt zu einer zunehmenden

ödematösen Schwellung. Sind die Schleimdrüsen beteiligt, so führt dies zu einer feingekörnten Oberfläche. Auch Heiserkeit infolge Kehlkopfbefall kann vorkommen (29, 74, 112).



Abb.7: Sekundärluisische Papeln auf der Zunge
(nach Maeker (74))

Im weiteren Verlauf entwickeln sich aus dem Erythem grau-weiße, linsengroße, leicht erhabene Schleimhautpapeln auf rotem Grund. Wegen der bedeckenden grau-weißen Membranen werden sie "Plaques muqueuses" genannt. Tritt nach weiterer Zunahme des Infiltrats eine Trübung des Epithels auf, so entstehen die besonders auffälligen "Plaques opalines". Bei Lokalisation auf dem Zungenrücken spricht man auch von "Zuckerplätzchenzunge". In der weiteren Entwicklung können durch regressive Veränderungen "erosive" oder durch Hyperplasie gewucherte Papeln vorkommen (29, 74, 112).

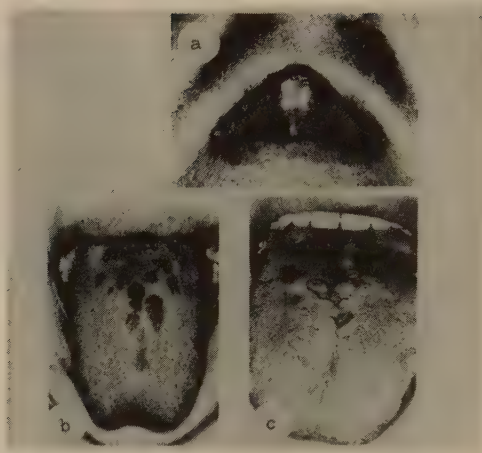


Abb.8: a) Plaques opalines
b) Plaques muqueuses. Glatte Papeln
an der Zunge (Pl.lisses)
c) Plaques muqueuses. Vegetierende
Papeln an der Zunge
(Zuckerplätzchenzunge)
(nach Meyer-Rohn (86))

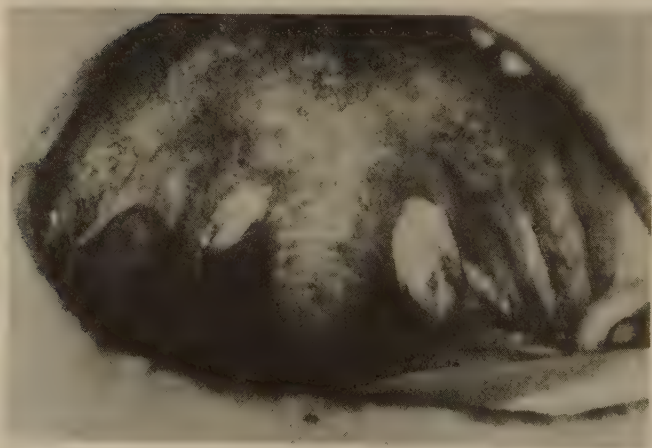


Abb.9: Plaques opalines beiderseits der
Uvula bei Angina specifica
(nach Meyer-Rohn (86))

Nach Meyer und Shklar (86) befallen Spirochäten bevorzugt aktiv bewegliches Gewebe. Deshalb ist die Zunge sehr häufig von einer atrophischen oder institiellen Glossitis befallen und wird dadurch stark in Mitleidenschaft gezogen.

Erodierte oder geschwürig zerfallene Papeln in den Mundwinkeln werden oft als Angulus infectiosus angesehen. Während aber der Angulus infectiosus flächenhaft und unscharf begrenzt in die Umgebung übergeht, imponiert die luische Papel durch eine umschriebene Gewebsverdichtung (29, 74).

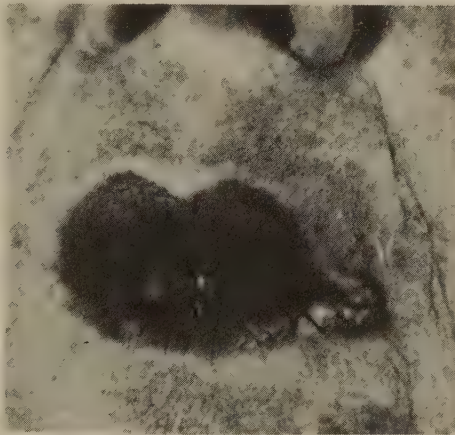


Abb. 10: Sekundäre Lues, eine Faulecke vortäuschend (nach Tappeiner, aus Schuermann, Geither, Hornstein (112))

Eine Sonderform der Papeln des Sekundärstadiums an der Zunge stellen die "Plaques lisses" dar. Ein fleckförmiger, reversibler Schwund der Zungenpapillen führt zu diesem Bild. Ist die Gingiva betroffen, so umfassen die Erosionen meist halbkreisförmig einen oder mehrere Zahnhäuse.

Die beschriebenen Erscheinungen können durch Konfluenz und Hinzutreten junger Effloreszenzen ein multiformes Bild ergeben. Sie können stark hervortreten oder nach diskretem Verlauf schnell wieder verschwinden.

D i f f e r e n t i a l d i a g n o s t i s c h muß bei den verschiedenen Plaque-Formen der Sekundärsyphilis eine Leukoplakie in Betracht gezogen werden, die aber wesentlich massiver auftritt. Ferner muß an habituelle Aphthen, Lichen ruber, Lupus erythematoses, Pemphigus vegetans und an Herpes simplex gedacht werden. Die syphilitischen Schleimhautbeläge können mit denen einer Diphtherie verwechselt werden. Letztere weist aber ein wesentlich schwereres Krankheitsbild auf. Die Angina specifica muß gegen virusbedingte Pharyngitis oder Tonsillitis abgegrenzt werden. Auftretende Zweifel können meist durch serologische Tests ausgeschaltet werden (29, 86).

Histpathologie

Bei den Mundschleimhauterscheinungen der sekundären Syphilis sind die Erscheinungen einer unspezifischen chronischen Entzündung mit Anzeichen perivaskulärer Ausbreitung des Infiltrates zu erkennen.

Es können Endarteritis und Kapillarwandverdickungen beobachtet werden. In der Schleimhautpapille gibt es ein extensives Ulcerationsgebiet mit einem oberflächlichen Schorf und einer dichten Infiltration von polynukleären Leukozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten (84).

Das T e r t i ä r s t a d i u m

Der Übergang der Syphilis in das tertiäre Stadium kann nach Ende des vierten Jahres nach der Infektion erfolgen. Es sind aber auch Latenzperioden bis zu 25 Jahren zwischen Sekundär- und Tertiärstadium möglich.

Charakteristische Erscheinung dieses Krankheitsbildes ist das Gumma, ein scharfbegrenzter, schmerzloser Prozeß mit kraterförmiger Vertiefung, entstanden durch Kolliqua-

tionsnekrose. Gummien können einzeln oder zu mehreren auftreten, sowohl als umschriebener Tumor als auch als diffuses Infiltrat, das später ulcerös zerfällt. Ist das Periost betroffen, können umfangreiche Knochenzerstörungen die Folge sein.

Die tertiär-syphilitischen Erscheinungen treten in Schüben auf und heilen unter starker Narbenschrumpfung ab, so daß frische Prozesse und Narben von bereits abgeheilten Gummien nebeneinander vorkommen können. Die Prozesse der tertiären Lues sind erregerarm bzw. -frei, so daß praktisch keine Kontagiosität mehr besteht. Die regionalen Lymphknoten sind in diesem Stadium in der Regel nicht angeschwollen (29, 112).

Eine bevorzugte Lokalisation der tertiären Lues stellt der Bereich der Lippen und der Mundhöhle dar. Sind die Lippen betroffen, so können sie infolge diffuser Infiltration bis zu dreifacher Größe anschwellen, wobei sich die Unterlippe wulstartig umstülpen kann. Die ektropionierte Lippenschleimhaut zeigt ein dunkelrotes, trockenes und rissiges Aussehen. Die Oberfläche erscheint durch Follikel- und Papillenschwellung gekörnt. Knötchen bis zu Kirschgröße können tastbar sein. Brechen sie durch und kommt es zum geschwürigen Zerfall, so kann unter Umständen die ganze Lippe zerstört werden, so daß die Zähne freiliegen. Es besteht aber auch die Möglichkeit der Abheilung mit Narbenschrumpfung, wobei der Mund durch Muskelatrophie stark verengt wird. Bei rechtzeitiger Therapie ist die Narbenbildung jedoch unauffälliger (29).

An der Zunge kommt es infolge diffuser Gefäßentzündung und obliterativer Endarteritis zu Durchblutungsstörungen. Das Ergebnis ist dann eine Atrophie der Papillae filiformes und fungiformes und eine glatte Zungenoberfläche.

Eine Schrumpfung der Zungenmuskulatur kann auch eine furchige Oberfläche zur Folge haben (84, 112).

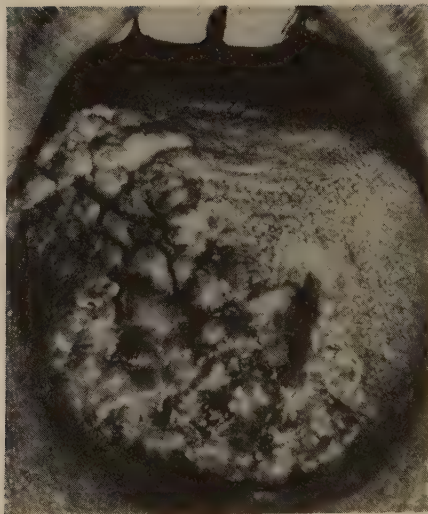


Abb. 11: Tuberkulöse Lues III der Zunge,
in 2 Jahren von 9 verschiedenen
Ärzten diagnostisch verkannt
(nach Schuermann, Greither,
Hornstein (112))

H. Eickhoff (29) unterscheidet nach Fournier (36) vier verschiedene Glossitiden. Neben dem beschriebenen Krankheitsbild, das unter die Bezeichnung "Glossitis sclerosa superficialis" fällt, nennt er die "Glossitis sclerosa profunda". Bei ihr ist die Zunge durch Infiltration so stark geschwollen, daß sich an ihren Rändern wegen des Platzmangels die Zähne eindrücken. Durch Aufbeißen können dabei uncharakteristische Geschwüre entstehen. Im weiteren Verlauf bildet sich die Schwellung wieder langsam zurück, wobei es zu Furchen- und Lappenbildung kommt. Gleichzeitig wird die Zunge immer derber und unbeweglicher. Die dritte Form ist die "Glossitis gummosa superficialis circumscripta": kleine Knötchen, meist am Zungenrücken, zerfallen geschwürig und heilen bei geeigneter Therapie glatt ab. Bei der "Glossitis

gummosa profunda circumscripta" schließlich entstehen die Knötchen in der tiefen Muskelschicht, wachsen an und schmelzen zentral ein, was durch Fluktuation zu erkennen ist. Danach erfolgt der Durchbruch mit bröckeliger, klebriger Flüssigkeitsentleerung. Es bildet sich ein Ulcus mit unterminiertem, derbem Randwall und schmierig belegtem Grund. Eine spontane Reinigung sowie anschließende narbige Abheilung des Ulcus sind möglich (29, 48, 112).

Bei allen Formen der Glossitis besteht gewöhnlich erschwertes Kauen und Sprechen infolge Beweglichkeitseinschränkung der Zunge. Erst beim Auftreten von Geschwüren treten bei Genuß scharfer Speisen Schmerzen auf.

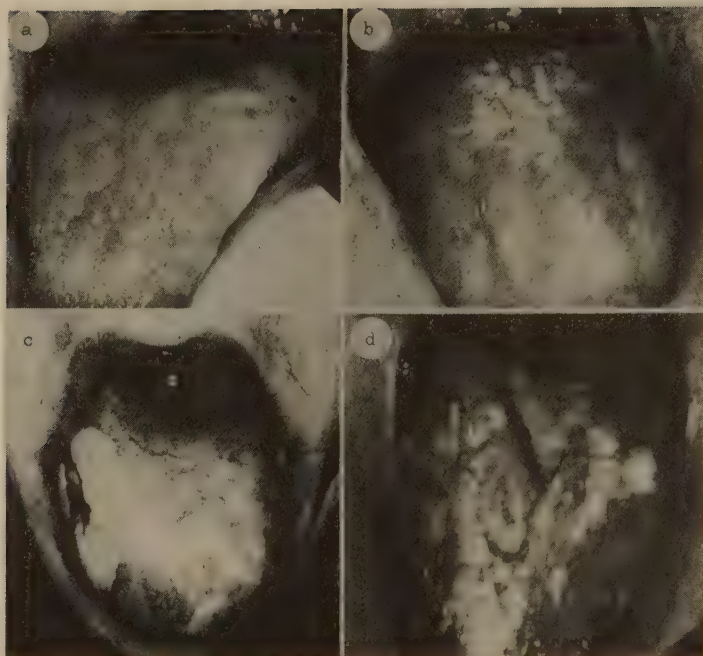


Abb.12: a) - d) Vier Fälle von tertiärer Syphilis mit atrophischer oder interstitieller Glossitis.

- Bei a) ist die Zunge rot und in manchen Bereichen glatt.
- Bei b) sind die Zungenpapillen atrophisch und etwas Leukoplakie hat sich am Zungenrücken entwickelt.
- Bei c) ist die Zunge glatt, gefurcht und von einer ausgedehnten Leukoplakie befallen.
- Bei d) ist die Zunge rot und atrophisch; es liegt eine Leukoplakie und ein sich entwickelndes Karzinom vor.

(nach Meyer-Shklar (84))

Keining (63) weist darauf hin, daß die gebräuchliche Bezeichnung Glossitis nicht zutreffend ist, sondern daß es richtiger heißen sollte "isolierte oder multiple, oberflächliche oder tiefgelegene Gummen an der Zunge" (29, 48, 61, 84, 112).

Leukoplakie

Meyer und Shklar (86) weisen darauf hin, daß das Fehlen der schützenden Papillen den Zungenrücken extrem empfindlich gegen Irritationen macht. Hier sehen sie den Grund dafür, daß sich aus einer tertiär-luischen Zungenveränderung häufig eine Leukoplakie entwickelt, die sehr geringfügig, aber auch weitverbreitet und ausgeprägt sein kann.

Sie kann dysplastischer oder präkanzeröser Natur ("symptomatische Leukoplakie") sein. Aus einer luischen Glossitis entwickelt sich weitaus häufiger ein Karzinom als unter normalen Umständen. (Meyer-Shklar: 19 %, andere Statistiken bis 30 %). Es sind fast ausschließlich Männer betroffen (112).

Bei einer Lokalisation der tertiären Syphilis am harten Gaumen zeigt sich zunächst eine umschriebene, scharf begrenzte Rötung. Daraus entwickelt sich durch Einschmelzung das charakteristische Geschwür mit scharfem, steil abfallenden, "kraterförmigen" Rand und nekrotisch belegtem Grund. Schreitet der Prozeß in die Tiefe fort, kann es ohne Therapie durch Nekrose und Abstoßung der betroffenen Knochenteile zur Perforation in den Nasenraum und zur Zerstörung großer Partien des Gaumens und des Oberkiefers kommen. Kommt eine sekundäre eitrige Periostitis hinzu, kann diese unter heftigem Fieber innerhalb weniger Tage ablaufen (29, 48).

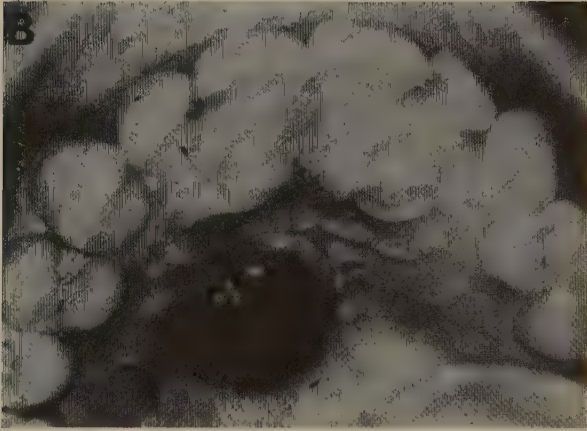


Abb.13: Gumma am harten Gaumen
(nach Meyer-Shklar (84))

Besonders heimtückisch, weil schwer bzw. spät zu erkennen, sind Prozesse, die vom Nasenboden ausgehen. Hier tritt eine schmerzlose Schwellung mit vorausgehender Rötung des harten Gaumens auf. Schließlich erfolgt ein Durchbruch unter Entleerung von gummöser Flüssigkeit. Nach Abstoßung des nekrotischen Knochens besteht eine Mund-Nasenverbindung mit glatten Rändern (29, 48).

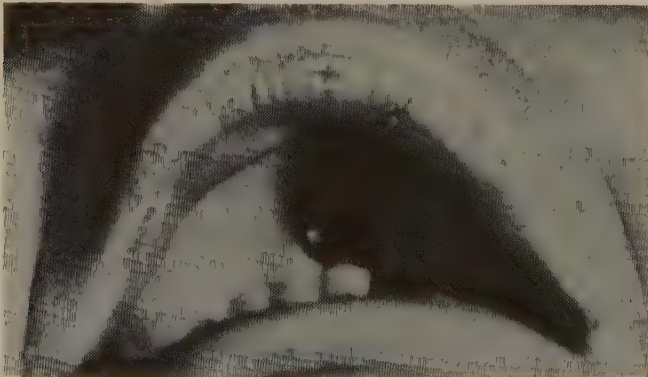


Abb.14: Perforation am harten Gaumen
bei Lues III (nach Maeker (74))

Der weiche Gaumen stellt nach Hajek (48) eine Prädispositionsstelle der tertiären Syphilis dar. Dabei kommt es immer zunächst zu einer mehr oder weniger umschriebenen Infiltration mit hyperämischer Umgebung. Leichte Schluckbeschwerden können auftreten. Es bestehen aber in der Regel keine Schmerzen. Ist die Infiltration sehr umfangreich, kann es durch Parese des weichen Gaumens zu einem mangelhaften Abschluß des Nasenrachenraumes und infolgedessen zu gelegentlichem Verschlucken kommen. Danach (evtl. Wochen oder Monate später) entwickeln sich entweder kleingummöse Syphilome in Form von zahlreichen linsengroßen Knötchen bzw. Ulcera (76), oder es entsteht durch zentrale Einschmelzung ein charakteristisches größeres Gumma, was nach Eickhoff (29) häufiger der Fall ist. Auch hier ist eine Verbindung zum Nasenrachenraum durch Perforation möglich, wodurch es zu offenem Naseln und Komplikationen beim Essen kommt. Nach Abheilung entwickeln sich strahlige Narbenzüge, die unter Umständen den Nasenrachenraum abschließen oder einengen. Eine Behinderung der Nasenatmung sowie Sprachstörungen sind dann die Folge (29, 48, 74, 84).

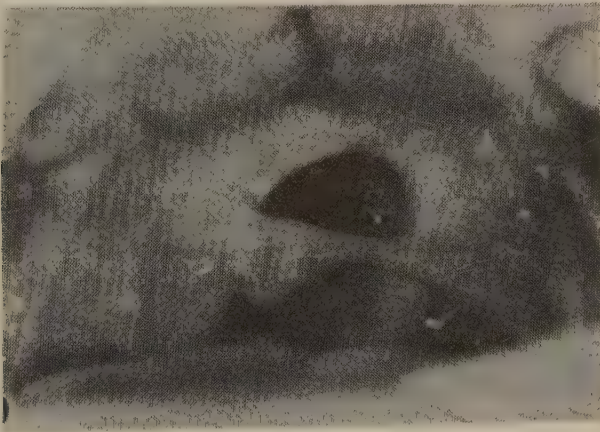


Abb.15: Defekt des weichen Gaumens
(nach Meyer-Shklar (74))

Ähnlich den vorher beschriebenen Erscheinungen sind die Gummen, die im H y p o -, M e s o - und E p i p h a r y n x vorkommen. Sie können diffus oder umschrieben, einzeln oder multipel auftreten. Stets ist die Umgebung um das kraterförmige Ulkus gerötet. Von besonderer Bedeutung ist die jeweilige Lokalisation, da ein Übergreifen auf die Umgebung des Pharynx besonders fatale Folgen haben kann. Bei Sitz des Gummas an der hinteren Rachenwand etwa kann es Nekrosen der Halswirbelkörper, Blutungen der A. vertebra-
lis oder der A. carotis interna bewirken. Von der seitlichen Pharynxwand ist ein Übergreifen auf die A. carotis externa möglich. Es kann auch vorkommen, daß syphilitische Prozesse in Tubennähe oder an der Plica-salpingo-pharyngea heftige Ohrenscherzen auslösen. Oft sind die Gummen dann noch dem Blick durch die Gaumenbögen verdeckt, so daß nur Rhinoskopie oder Laryngoskopie Einsicht gewähren. Bei Lokalisation im Hypopharynx schließlich kann Gummienbildung eine Einengung des Schlundes und des Kehlkopfeingangs mit Schluck- und Atemstörungen bewirken (29, 48).

Bei einem Befall der T o n s i l l e n besteht die Gefahr eines Übergreifens auf die A. carotis interna und A. pharyngo-palatina. Das Krankheitsbild kann durch sekundäre Entzündungen überlagert und durch Fieber, Schluckbeschwerden, Ohrenscherzen sowie schmerzhaft regionäre Lymphknoten verschleiert werden. Die Abheilung erfolgt auch hier unter strahliger Narbenbildung (29).

Histopathologie

Das Gumma ist dadurch charakterisiert, daß zusätzlich zu einer chronischen Entzündung und verschiedenen Graden der Ulzerationen eine granulomatöse Entzündung besteht. In manchen Bereichen finden sich gut abgegrenzte Ansammlungen von Histiozyten und vielkernigen Riesen-

zellen, oft vom Langhans'schen Typ, Verkäsung ist selten zu finden. Das Epithel an der Ulcusoberfläche zeigt auffällig pseudoepitheliomatöse Hyperplasie. Die peripheren Gefäße des granulomatösen Prozesses können eine Endarteritis und perivaskuläre entzündliche Infiltrationen zeigen.

Die luische Glossitis zeigt eine Atrophie der Zungenpapillen, pseudoepitheliomatöse Hyperplasie des Epithels, etwas Fibrose, perivaskuläre Entzündung sowie verdickte Kapillarwände, die alte Endarteritis-Herde darstellen. In den meisten Fällen ist eine überlagerte Leukoplakie zu erkennen, die durch Hyperkeratose und Anzeichen von Dysplasie und zellulären Pleomorphismus gekennzeichnet ist. In anderen Fällen kann die Oberfläche ulzeriert und die perivaskuläre Entzündungsstruktur verschleiert sein (84).

K n o c h e n l ä s i o n e n

Meyer und Shklar (86) berichten von einer weiteren (bisher noch nicht beschriebenen) Manifestation der Syphilis, die Veränderungen der Mandibula und anderer Knochen und Gelenke verursacht. Sie werden bei Patienten mit erworbener Syphilis nicht vor dem Tertiärstadium gefunden. Kieferschäden sind zwar höchst ungewöhnlich, aber andere Teile des Skeletts werden relativ häufig betroffen. Knochenveränderungen bei der Syphilis sind als luische Osteomyelitis, luische Ostitis oder Periostitis beschrieben worden (95, 125). Die luische Osteomyelitis stellt einen gummösen Befall des Knochens mit ausgedehnter Nekrose dar. Dies wurde in der Mandibula und am Schädel beschrieben. Einige strahlendurchlässige Gebiete erscheinen röntgenologisch und wachsen allmählich zusammen. Sie ähneln einer chronischen unspezifischen Osteomyelitis. Es kann zur Sequestrierung kommen, und in manchen Fällen kann die Knochenoberfläche auch durch

starke sklerotische Knochenverdichtung gekennzeichnet sein, die von einer ossifizierenden Perioatitis herührt. Knochenverdichtung wurde beim Syphilisbefall der Mandibula beschrieben (98, 128).

An der Mandibula stellten Meyer und Shklar (84) in sechs Fällen eine deutliche Resorption sowie einen deutlichen Schwund der normalen Knochenvitalität und -stärke fest, so daß es leicht zu spontanen Frakturen kam.

Abb. 16:

Röntgenbild eines Falles von tertiärer syphilitischer Knochenerkrankung. Die Mandibula ist atrophisch und sklerotisch und zeigt eine bilaterale Fraktur, die durch ein minimales Trauma hervorgerufen wurde. Eine fast gefäßlose Mandibula zeigte Bruchspalte auf beiden Seiten. Trotz transossärer Verdrahtung und dreimonatiger Ruhestellung erfolgte keine Heilung. Beiderseitig entwickelt sich eine Pseudoarthrose.

(Nach Meyer Shklar (84))



Der Unterkieferbefall war nicht der einer chronischen Osteomyelitis, sondern vielmehr der einer allmählichen, jedoch schweren Resorption oder Atrophie des Kiefers. Eiterbildung war dabei genauso wenig zu beobachten, wie Schleimhautläsionen.

Da bei allen sechs Fällen auch andere Skeletteile Symptome aufwiesen, wie z. B. Charcot'sche Gelenke und Fingernekrosen, wurde geschlossen, daß der Kieferprozeß Teil einer allgemeinen Störung des Knochenbaus ist. Deshalb schlagen Meyer und Shklar (84) den Terminus "Knochen-Syndrom" für diesen Typ des Krankheitsgeschehens der tertiären Syphilis vor.

D i f f e r e n t i a l d i a g n o s e

Wichtig bei der Diagnose ist vor allem, daß überhaupt an Syphilis gedacht wird. Differentialdiagnostisch müssen im Bereich der Lippen und der Zunge entzündliche Erkrankungen der Zunge, tuberkulöse Ulcera sowie der Primäraffekt ausgeschlossen werden. Die Glossitis profunda imponiert durch tastbare Sklerosierung der Zunge mit unregelmäßigen Narbenzügen, während die Glossitis superficialis glatte, konfluierende Flecken an der Zungenoberfläche aufweist, die durch Zerstörung der Papillen zustande kommen. Tuberkulöse Ulzera weisen feine gezackte Ränder und kleine Knötchen auf und unterscheiden sich weiterhin durch starke Schmerzhaftigkeit. Beim Primäraffekt ist vor allem auf regionäre Lymphknotenschwellung und Spirochätennachweis zu achten.

Im Gaumenbereich kann das Gumma mit einer lupösen Erkrankung verwechselt werden. Hier weisen aber höckerige Granulationen und das trichterförmige Ulkus mit kleiner Perforation am Grund auf einen Lupus hin. Einzelne tuberkulöse Ulzerationen können auch am weichen Gaumen oder an den Tonsillen lokalisiert sein. Es kommt aber nie zu einer Perforation. Meist sind miliare Knötchen im Geschwürsgrund zu finden, wenn nicht sogar der Erregernachweis gelingt. Besteht durch Sekundärinfektionen ein unklares Bild, so muß zuerst der Entzündungsprozeß durch geeignete Behandlung ausgeschaltet werden.

Schließlich muß bei jedem Gumma auch an ein Karzinom gedacht werden. Während das Karzinom aber einen aufgeworfenen Rand zeigt, ist dieser beim tertiärsyphilitischen Prozeß scharf abgegrenzt und weist eine gerötete Umgebung auf. Ferner können beim Karzinom die regionären Lymphknoten geschwollen sein. Im Zweifelsfall führt die histologische Untersuchung zur Klärung des Sachverhaltes (29, 128).

Arndt (6) führt noch ein Krankheitsbild auf, das der Miliartuberkulose der Schleimhaut gleicht, und dessen Abgrenzung deshalb recht schwierig ist. Diese Lues miliaris ulcerosa mucosae ist auf jeden Fall durch die serologischen Tests abzuklären bzw. durch Nachweis von Tuberkelbazillen auszuschließen (6, 29, 61).

Die quartäre Syphilis. (Metasyphilis)

Nach Ablauf der drei Stadien der Syphilis ist es möglich, daß spätluische Schleimhauterscheinungen mit metaluischen Veränderungen auftreten (42, 110). Im Bereich der Mundschleimhaut spielt hier das "Mal perforant" die größte Rolle (112). Es kann an der Oberlippe, auf den Nasenflügeln, selten auch in der Mundhöhle (am harten Gaumen) vorkommen. Oft wird das Geschehen durch eine Trigeminusneuralgie eingeleitet. Manche Patienten berichten von einem Fremdkörpergefühl an den Zähnen. Dann kommt es zu Lockerungen und, ausgehend vom Molarenbereich, zum Verlust der Zähne. Auffällig dabei ist, daß weder Karies noch Eiterprozesse oder Blutungen die Ursache des Zahnausfalles sind und daß vorher Analgesie und Anästhesie bestehen. Dieser Erscheinung können im Zeitraum von Wochen oder Jahren sämtliche Zähne zum Opfer fallen. Nach dem Zahnausfall erfolgt Resorption des Alveolarfortsatzes und seine Abflachung, schließlich setzen ossäre Sequestrationsprozesse ein. Schmerzlose Geschwüre und Fi-

stein weichen endlich einem Loch von runder, ovaler oder auch unregelmäßiger Form, das von abgehobener Schleimhaut oder deren oberer Schicht eingefasst ist. Komplikationen wie näselnde Sprache und Eindringen von Speisen in die Kieferhöhle sind die Folge. Analgesie und Anästhesie greifen allmählich auf benachbarte Wangenbereiche über. Seltener Lokalisationen des Mal perforans beschrieben Darier (Zungenrücken) und Labbé (Mal perforant buccal) (zitiert nach Schuermann, Greither, Hornstein (112)).

Differentialdiagnostisch sind tertiärluische Gummen auszuschließen, die jedoch ein schnelles Wachstum und streng medialen Sitz zeigen. Bei der Phosphornekrose, einem eitrigen Prozeß am Unterkiefer, fehlen die Sensibilitätsstörungen (29, 112).

L u e s c o n n a t a

Im oralen Bereich treten bei der Lues connata in den ersten Wochen und Monaten flächenhafte bräunlichrote bis gelbliche Infiltrate im Mund- und Lippenbereich auf. Beim Schreien der Säuglinge kommt es zu radiären Einrissen an den Lippen. Später entwickeln sich papulöserosive Erscheinungen, vor allem im Bereich der Mundwinkel. Später, im Alter von zwei bis fünf Jahren zeigen sich an der Mundschleimhaut Schleimhautpapeln, die Eickhoff (29) als "kondylomatöse Rezidivsyphilis" bezeichnet. Die Späterscheinungen der Lues congenita tarda, die zwischen dem 7. und dem 25. Lebensjahr auftreten, entsprechen den Erscheinungen der tertiären Syphilis (29).

Charakteristisch ist die Hutchinson'sche Trias, die durch Zahnveränderungen, Keratitis parenchymatosa in Innenohrschwerhörigkeit gekennzeichnet ist. Nicht im-

mer treten alle drei Symptome gleichzeitig auf. Die Kronen der beiden mittleren Schneidezähne sind tonnenförmig statt rechteckig, fast ebenso lang wie breit und zeigen an der Schneidekante eine halbmondförmige Ausbuchtung. Außerdem kommen sogenannte Stift- oder Schraubenzieherzähne und verbreiterte Zwischenräume vor. Es können auch Zähne fehlen (29, 112).

Fiumara und Lessell (33) führen weiterhin sogenannte Maulbeermolaren als Zeichen der congenitalen Syphilis an. Es können alle Molaren betroffen sein, für die Diagnose ist aber der erste untere "Sechsjahrmolar" maßgebend. Der Maulbeermolar hat an der Kaufläche einen kleineren Durchmesser als am Gingivalrand, was ihm ein gewölbtes Aussehen gibt. Anstatt der vier normalgeformten, ausgeprägten finden sich viele kleine, wenig ausgeprägte Höcker, was zu dem Namen Anlaß gab. Der Zahnschmelz ist sehr schwach entwickelt, was diese Zähne kariesanfällig macht. Deshalb werden sie oft auch sehr frühzeitig vor dem Erwachsenenalter extrahiert.

Ein häufig vorkommendes Zeichen ist eine verkürzte Maxilla. Den Grund dafür sehen Fiumara und Lessell (33) in einer Entwicklungsstörung des Oberkiefers, die durch eine sich in die Maxilla ausbreitende Rhinitis syphilitica hervorgerufen wird. Dies erzeugt den Eindruck eines flachen, konkav wirkenden Mittelgesichts.

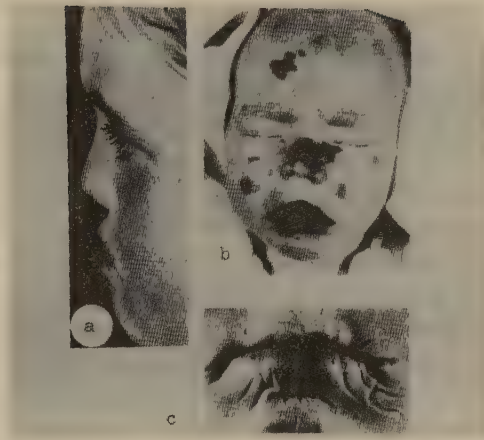


Abb.17: a) Lues connata. "Flaches Gesicht" mit radiären Lippennarben
 b) Lues connata (I. Tappeiner, Wien)
 c) Radiäre, wie mit dem Schnitzmesser ausgehobene Lippennarben infolge Lues connata (Parotsche Furchen) (nach Schuermann, Greither, Hornstein (112))

Auf eine Störung der Breitenentwicklung ist der hohe gotische Gaumen zurückzuführen. Ein weniger häufiger Hinweis ist die relative Protuberanz der Mandibula (33). Weil die Maxilla klein ist, sieht der Unterkiefer selbst bei normaler Größe und Gestalt länger und größer aus, was den Eindruck des sogenannten "Bulldoggenkiefers" gibt (Pseudoprogenie).

Weitere Charakteristika der connatalen Lues sind auch Gummien im Rachen, ferner die strahlenförmigen Parrotschen Narben um den Mund, der wie ein zugezogener Tabaksbeutel aussieht, sowie Sattelnase, Gaumenperforationen und Stirnhöcker (29).

Prognose

Je früher und je schwerer die Erscheinungen auftreten, desto schlechter ist die Überlebenschance. Sind die ersten Lebensmonate überstanden, bleiben Kinder mit congenitaler Syphilis anfällig gegenüber anderen Infektionen. Sie sind wenig leistungsfähig, zeigen eine verlangsamte Entwicklung und neigen zum Schwachsinn. Bei Syphilis congenata tarda ist die Prognose bei frühzeitiger Behandlung als günstig anzusehen. Als einzige Stigmata bleiben immer die positiven Seroreaktionen.

IX D I E S Y P H I L I S D E S L A R Y N X

Obwohl die Kehlkopfsyphilis relativ selten ist, sind alle drei Stadien der Krankheiten beschrieben worden. Akquirierte und konnatale Larynxsyphilis können gleicherweise vorkommen. Wichtig ist wiederum, besonders bei unklaren Krankheitsbildern, überhaupt an die Möglichkeit einer luischen Ätiologie zu denken.

Erworbene Larynxsyphilis

Der P r i m ä r a f f e k t

Er ist von allen drei Stadien am seltensten am Larynx beschrieben worden. In diesen Fällen wurde von Primäraffekten der Epiglottis, der Taschenbänder, des Aryknorpels oder der aryepiglottischen Falten berichtet. Die Erscheinungen gleichen in typischer Weise denen an den Tonsillen oder im Pharynx. Eine sich anfangs abzeichnende Erosion entwickelt sich fast stets zum charakteristischen runden Geschwür mit prominentem, hartem Rand (10, 53).

Das Sekundärstadium

Das Sekundärstadium der Syphilis zeigt am Larynx folgende Erscheinungen: den syphilitischen Katarrh und das Erythem sowie syphilitische Papeln und Kondylome.

Die einfachste Form der sekundären Larynxsyphilis stellt das Erythem dar. Es kann überall im Bereich der Larynxschleimhaut umschrieben oder diffus auftreten, und weist eine dunkelrote livide Färbung auf. Im weiteren Verlauf treten alle Zeichen der Infiltration und Entzündung hinzu und man spricht vom syphilitischen Katarrh. Eine vermehrte Sekretion fehlt in den meisten Fällen, ist aber auch schon beobachtet worden (4, 5). Dabei besteht keine Schmerzempfindlichkeit, sondern in der Hauptsache ein allgemeines Druck- und Fremdkörpergefühl. Die Stimme ist, besonders wenn die Stimmbänder befallen sind, rau und belegt und wird deshalb als "Rauceado syphilitica" bezeichnet (10, 53, 67). Ebenso wie syphilitische Papeln und Roseolen im Rachen auftreten, können sie auch an der Kehlkopfschleimhaut entstehen. Als Lokalisation kommen Epiglottitis, Aryepiglottische Falten, Stimmlippenränder und Stimmbänder in Frage. Das Bild der Erscheinungen kann sehr mannigfältig sein. Es treten graue Auflagerungen, scharf abgesetzte Flecken und Streifen mit geröteter Umgebung auf, die dann erodieren oder oberflächlich ulzerieren können und zu einer andauernden diffusen Schwellung der betroffenen Larynxpartien führen. Subjektiv werden hier Schluckbeschwerden vermerkt. Bei Lokalisation im Bereich der Stimmbänder oder der Larynxhinterwand erscheint die Stimme zuerst leicht belegt und es kann im weiteren Verlauf sogar zur vollständigen Aphonie kommen. Weitere Beschwerden können durch Druckempfinden und Kitzeln im Hals hervorgerufen werden. Im allgemeinen verursachen die sekundär syphilitischen Erscheinungen im Larynx keine Schmerzen (10, 53, 67, 136).

T e r t i ä r s t a d i u m

Die charakteristische Erscheinung der tertiären Syphilis ist auch im Larynx das Gumma, das sich an allen Teilen des Kehlkopfs einzeln oder in der Mehrzahl entwickeln kann. Es tritt entweder als isolierter, umschriebener Tumor oder als diffuses Infiltrat auf. Im weiteren Verlauf kann es infolge stärkerer Proliferation zu einem papillomatösen Bild oder zum ulzerösen Zerfall kommen (132). Sowohl der Knorpel als auch die Schleimhaut können primär befallen sein. Je nach Ausdehnung der gummösen Prozesse erfolgen mehr oder weniger tiefreichende Zerstörungen. Die daraus resultierenden Defekte können sehr schwer, unter Umständen auch lebensbedrohend sein. Relativ harmlos ist die Erkrankung der Epiglottis. Dabei kann es durch Ulzerationen und Nekrosen zu einer mehr oder weniger vollständigen Zerstörung des Knorpels kommen. Aber auch ein vollständiger Verlust führt zu keinen bleibenden funktionellen Störungen, da der Verschuß beim Schluckakt auch ohne die Epiglottis erlernt werden kann. Ist aber der eigentliche Phonationsapparat betroffen, so sind die Schäden wesentlich tiefgreifender. Am Anfang steht meist Heiserkeit, oft ohne weitere Erscheinungen. Die Beweglichkeit der Aryknorpel und Stimmbänder wird durch gummöse Infiltrate derselben oder ihrer Muskeln eingeschränkt, was zur völligen Aphonie führen kann. Auch eine laryngeale Dyspnoe kann durch die Schwellung verursacht werden. Durch Zerfall der Infiltrate können dann hochgradige Knorpelzerstörungen erfolgen, wobei es durch Verkeilen eines nekrotischen Knorpelstücks oder durch ein starkes Ödem zum Tod durch Erstickten kommen kann. Je nach Zerstörung der Stimmbänder ist die Lautbildung beeinträchtigt. Der Schluckakt wird so schmerzhaft, daß unter Umständen die Ernährung gefährdet wird. In manchen Fällen sind aber auch tertiär syphilitische Larynxprozesse vollkommen schmerzlos und ohne auffallende Beschwerden. Es kann

aber auch eine Abheilung erfolgen, wobei charakteristische Narben und Verziehungen zurückbleiben. Eine Ankylose des Krikoarytaenoidgelenkes kann eine bleibende Veränderung der Sprache bewirken. Eine starke narbige Verengung des Kehlkopfes kann neben den schweren Sprachstörungen noch eine hochgradige Atemnot zur Folge haben (10, 53, 67).

Auch periphere oder Kernveränderungen des Nervus recurrens sowie zentrale spezifische Veränderungen (Metalues, tabes dorsalis) können sich im Larynxbereich auswirken. Im Rahmen einer Neurolues erwähnt Jeschek (59) z. B. zwei Fälle von beidseitiger Rekurrensparese, Demme (27) beschreibt einen Fall von Rekurrensparese mit gleichzeitiger Hypoglossuslähmung. 16 Fälle von einseitiger Rekurrensparese hat Sendziak (115) beobachtet.

Die konnatale Syphilis des Larynx

Man unterscheidet die Frühform der konnatalen Syphilis, die der Sekundärperiode der erworbenen Lues entspricht und die infiltrativ-gummöse "Syphilis hereditaria tarda", die meist in der Pubertät auftritt. Die heute laut Beckmann (10) in den seltensten Fällen beobachtete Frühform führt zu einer eigenartigen Heiserkeit, die sich bis zur Aphonie steigern kann. Anfallsweise Atemnot mit Stridor kann ebenfalls ein Symptom sein. Fioresi (31) berichtet von einer beidseitigen Rekurrenslähmung in Paramedianstellung bei einem Kleinkind mit konnataler Syphilis.

Die Larynxerscheinungen sowohl der Frühperiode als auch der Syphilis hereditaria tarda unterscheiden sich praktisch nicht von denen der entsprechenden Periode der akquirierten Syphilis, wenn man vom meist vorhandenen Altersunterschied der jeweiligen Patienten absieht. Gummöse Prozesse sind also auch bei der Spätform der konnatalen Larynxsyphilis charakteristisch. Sie können vom 7.

Lebensjahr ab, besonders aber vom Einsetzen der Pubertät an beobachtet werden. Die Entwicklung erfolgt in gleicher Weise wie schon bei der akquirierten Syphilis am Larynx beschrieben wurde (10, 67).

Diagnose und Differentialdiagnose

Wenn nicht Amnesie oder andere typische syphilitische Erscheinungen einen Hinweis geben, so ist wegen der langsamen und uncharakteristischen Entwicklung der Larynxsyphilis eine Unterscheidung von Laryngitiden anderer Genese kaum möglich. Nur die Dauer der Krankheit über Wochen hinaus lenkt den Verdacht auf eine spezifische Ursache. Erst die papulöse Form kann eine Verdachtsdiagnose aus dem Lokalbefund zulassen, obwohl auch hier noch Verwechslungsmöglichkeiten mit unspezifischen Prozessen wie Herpes, Pemphigus und Pachydermie bestehen. Zu beachten sind beim Primäraffekt die Lymphknoten im Halsbereich, die innerhalb kurzer Zeit ohne offen ersichtliche Ursache schmerzlos anschwellen.

Die Erscheinungen der tertiären Syphilis sind, soweit sie noch in ihrer diffusen, infiltrativen Form vorliegen, ebenfalls wenig charakteristisch. Grundsätzlich ist auf jede umschriebene, vor allem einseitige dunkelrote Schwellung zu achten. Liegen schon Gummata oder gummöse Ulzerationen vor, so wird eine Verdachtsdiagnose eher möglich. Grundsätzliche und endgültige Aussagen erlauben aber erst die serologischen Tests (10, 53, 67, 107). Differentialdiagnostisch sind vor allem die Tuberkulose und maligne Tumoren auszuschließen. Die Larynxtuberkulose beeinträchtigt den Allgemeinzustand stärker und kann auch größere dysphagische Beschwerden verursachen. Ihre Geschwüre sind klein, oberflächlich begrenzt, multipel und oft konfluierend mit geschwollenen, überhängenden Rändern, während syphilitische Ulzera meist einzeln auftreten, größer und tiefer sind und einen schmierig belegten Grund aufweisen (53, 67, 111, 132).

X D I E S Y P H I L I S D E S Ö S O -
P H A G U S

Die Ösophagus-syphilis ist sehr selten. Nach K. Unge-
recht (127) sind erst etwa 100 Fälle im Schrifttum be-
schrieben. Dabei handelte es sich meist um das tertiä-
re Stadium der Krankheit, selten auch um luische Ent-
zündungen des zweiten Stadiums. Über einen Primäraffekt
im Ösophagus ist bis jetzt nichts bekannt. Bei den be-
schriebenen Fällen des Sekundärstadiums traten die cha-
rakteristischen plaques muqueuses nicht nur im Rachen
und an den Tonsillen, sondern auch im Ösophagus auf.
Ösophagoskopisch erkannte man feine Epitheltrübungen,
gerötete oder angeschwollene Schleimhaut, die aber nicht
geschwürig zu zerfallen brauchte. Bestanden Defekte, so
wiesen diese einen aufgeworfenen Rand auf. Außerdem konn-
ten Leukoplakie, Epithelmazeurationen sowie manchmal flei-
schige, exophytisch wachsende Massen sichtbar sein. Es
bestand eine leichte Dysphagie, die Schleimhautfalten
waren verbreitert. Meist traten die Ösophagusercheinun-
gen nur bei unbehandelter Syphilis auf und verschwanden
bei spezifischer Therapie (85).

Die tertiärsyphilitischen Erscheinungen im Ösophagus
sind analog zu Mund- und Rachenschleimhaut der diffuse,
infiltrative Entzündungsprozeß, sowie das Gumma. Nach
Abheilung können auch hier die Narben Verziehungen und
Stenosen bewirken, die bevorzugt im unteren Drittel der
Speiseröhre auftreten.

Sind alle Wandschichten beteiligt, kann man röntgenolo-
gisch eine Starre beobachten. Als Komplikationen können
Fisteln in den Respirationstrakt entstehen. Die Beschwer-
den der Patienten bestehen aus einer fortschreitenden
Dysphagie, die manchmal von schmerzhaftem Erbrechen oder
Pseudostenokardie begleitet ist. Im Sekundärstadium tra-
gen auch die Rachenveränderungen zu den Beschwerden bei.
Es besteht auch die Möglichkeit eines latenten Verlaufs
der Ösophaguslues.

Der histologische Befund zeigt Ansammlungen von Plasmazellen und Lymphozyten, wobei die Infiltrate perivaskulär oder diffus im Gewebe zerstreut vorkommen. Es sind keine Riesenzellen und Epitheloide sichtbar (127).

In der Differentialdiagnose ist vor allem ein Karzinom in Erwägung zu ziehen. Weiterhin müssen andere stenosierende Prozesse wie Brachyösophagus, postkorrosive oder peptische Stenose ausgeschlossen werden (127).

XI D I E S Y P H I L I S D E R N A S E U N D D E R N A S E N N E B E N H Ö H L E N

Die Erscheinungen, die von der Syphilis im Nasenbereich hervorgerufen werden, werden in üblicher Weise wieder in die drei Stadien unterteilt. Sie sind nur Teilerscheinungen der Krankheit und treten meist zusammen mit anderswo lokalisierten Defekten auf. Auch hier unterscheidet man zwischen erworbener und angeborener Syphilis.

Die erworbene Syphilis

D e r P r i m ä r a f f e k t

Der relativ seltene Primäraffekt der Nase entsteht entweder direkt durch Kontaktinfektion und Eindringen des Erregers durch eine Epithelläsion der äußeren Haut oder indirekt z. B. durch Bohren mit dem vorher infizierten Finger oder Berühren mit einem infizierten Instrument. Hiermit erklärt sich die häufigste Lokalisation des Primäraffektes, nämlich einseitig am vorderen Teil des Nasenseptums oder am Kopf der unteren Muschel. Der Primäraffekt kann sowohl als flache, wenig resistente Erhabenheit, als auch als breitbasige umfangreiche pilzförmige Wucherung auftreten. Immer ist dabei die Umgebung ent-

zündlich gerötet. Es wird ein seröses oder schleimig-eitriges, mit Blut vermengtes Sekret von üblem Geruch abgegeben. Die ganze Nasenschleimhaut ist erheblich angeschwollen, so daß die Nase häufig luftundurchlässig wird. Nach Hajek (49) ist die ganze Umgebung druck-schmerzhaft.

Bei Lokalisation im hinteren Nasendrittel ist das Ödem äußerlich nicht sichtbar. Nach dem Abschwellen wird erst der derbrandige, in der Mitte eingesunkene, indolente Primäraffekt sichtbar (130).

Charakteristisch ist in allen Fällen wiederum das Anschwellen der regionären Lymphknoten. Ist die äußere Nase betroffen, so schwellen die submaxillären und prä-aurikulären Lymphknoten an, bei Schleimhautlokalisation im hinteren Nasenabschnitt oder an den Choanen die retro-pharyngealen, tiefen zervikalen und Nackenlymphknoten. Die Schwellung ist indolent. Stets reagiert das umgebende Gewebe heftig entzündlich (49, 67, 130).

Die Diagnose kann durch sekundär entzündliche Prozesse erschwert werden. Dabei können die normalerweise schmerzlos angeschwollenen Lymphknoten druckschmerzhaft werden. Sitzt der Primäraffekt an der inneren Nasenschleimhaut, so ist differentialdiagnostisch ein malignes Neoplasma auszuschließen.

Der Primäraffekt der Nase heilt relativ schnell und spurlos ab. Sind die Nasenmuscheln befallen, kann eine unspezifische eitrig-dakryozystitis oder eine Sinusitis zurück bleiben (49, 128).

Das Sekundärstadium

Die Erscheinungen des Sekundärstadiums sind an der Nase weniger charakteristisch als z. B. an der Mundschleimhaut. Da sie auch relativ wenig Beschwerden verursachen, werden sie oft übergangen oder mit einem einfachen Schnupfen verwechselt. Es kann zu einer einseitigen Verstopfung der Nase und, bedingt durch ein Erythem, zu vermehrter, klebriger Sekretion kommen. Terracol (122) nennt als weitere Erscheinungen ein Odem der unteren Nasenmuschel mit lebhafter Schleimsekretion sowie einzeln auftretende Erosionen des Septums oder der unteren Muschel. Diese können ulzeriert sein, wobei der Grund schmierig belegt ist. Die Umgebung zeigt eine geringgradige entzündliche Reizung. Hajek (49) schreibt von Papeln, die entweder im Vestibulum oder an der Nasenschleimhaut auftreten. Im ersten Fall können die Papeln als runde oder längliche, mit Korken oder Schuppen bedeckte Erhabenheiten von kupferroter Oberfläche charakterisiert sein. Infolge der vermehrten Sekretion sind schmerzhaftes Fissuren an der Epidermis des Vorhofs möglich.

Auf der Schleimhaut vorkommende Erosionen bezeichnet Hajek (51) als wenig charakteristisch und oft denen ähnlich, die durch mechanische Substanzverluste entstehen. Sie sind häufig grauweiß verfärbt, ragen fast nie über die Oberfläche hervor, können an einzelnen Stellen bluten und weisen eine hyperämische Umgebung auf (49, 67).

Die sekundäre Syphilis zeigt also keine sehr charakteristischen Erscheinungen im Nasenschleimhautbereich. Für die Diagnose sind deshalb die Seroreaktionen und typische Erscheinungen anderer Lokalisationen heranzuziehen.

Das Tertiärstadium

Sowohl für die Nase als auch für die Nebenhöhlen hat das Tertiärstadium der Syphilis die größte Bedeutung. Die Erscheinungen sind charakteristisch und können bei Nichtbehandlung Zerstörungen größten Ausmaßes, ja sogar den Tod herbeiführen.

Zu unterscheiden sind vor allem das einzelne, lokalisierte Gumma und die diffus gummöse Infiltration. Das Gumma unterscheidet sich nicht von anderen Schleimhautgummen. Es ist eine schmerzlose, dunkelrote, anfangs rundliche Verdickung, die am Nasenboden, am Nasenseptum, an den Choanen oder an der lateralen Nasenwand auftreten kann. Meist kommt es zur Verengung oder Verstopfung einer oder beider Nasenöffnungen. Nach einiger Zeit tritt zentrale Nekrose ein, es erfolgt Einschmelzung und Ulzeration. Sind Knochen oder Knorpel betroffen, bilden sich Sequester, die dann abgestoßen werden (33, 49).

Kommt es zum Verlust des knöchernen Septums, so können beide Nasenlöcher zu einer großen Öffnung verschmelzen. Die Entstellung kann durch ein Absinken der Nasenspitze auf die Oberlippe noch weiter fortschreiten (49, 130).

Häufiger als das lokalisierte Gumma tritt die diffuse gummöse Infiltration der Nase auf. Sie erfaßt alle Schichten des Nasenskeletts sowie die ganze Haut des Nasenrückens und der Nasenwurzel. Ein derbes Infiltrat bewirkt das Bild einer geröteten, ödematös aufgequollenen Nase. Meist ist der Luftdurchgang behindert. Bei nekrotischer Einschmelzung können befallene Skeletteile abgestoßen werden. Eine oft sehr übelriechende Sekretion begleitet diesen Prozeß (49, 67, 130).

Nach Abheilung bzw. Stillstand der Nasensyphilis kommt es zur Vernarbung. Je nach Größe des Defektes bilden sich mehr oder weniger starke Verformungen der Nase.

Durch Schrumpfung des Bindegewebes zwischen Knorpel und Knochen kann sich am unteren Rand der beiden Nasenbeine eine Einknickung bilden, wobei das Bild der Stufen- oder Lorgnettenase entsteht (49, 130). Geht der Defekt weiter, so kann es durch den Zerstörungsprozeß und Narbenschrumpfung zum Einsinken der ganzen Nase kommen, wobei die Nasenspitze etwas nach oben gezogen wird. Es entsteht die "Sattelnase". Bei ungünstigerem Verlauf können Perforationen zum Mund- Rachenraum entstehen, die ganze äußere Nase kann verloren gehen, so daß nur noch eine große Öffnung zurückbleibt. Werden das Siebbein oder die Wände der Keilbeinhöhle erfaßt, ist eine Eröffnung der Schädelhöhle möglich. Eine Meningitis oder Gefäßaffektionen können dann einen letalen Ausgang herbeiführen (49, 67, 130).

Vosteen (130) führt noch die pseudolupöse Form der Syphilis an (7, 73), die in Lokalisation und Ausprägung dem Lupus der Nase ähnelt.

Zitat: "In der Nase findet man meist multiple kleine Ulzerationen auf den Nasenmuscheln und auf der Septum - schleimhaut, die warzenförmig erhaben mit einem unregelmäßigen Rand und einem granulierenden Grund ausgestattet sind. Im Gegensatz zum Gumma ist hierbei der Knochen in der Tiefe des Ulkus nicht zu sondieren. Vom Lupus lassen sich die Granulome durch ihre stärkere Vaskularisation und ihre größere Blutungsneigung unterscheiden. Verwechslungen sind dennoch leicht möglich. Serologische Untersuchungen und histologische Diagnostik sind deshalb immer erforderlich."

Ende des Zitats (130).

Es kann vorkommen, daß ein Gumma durch Wucherung das Bild eines fleischig-ulzerierenden Tumors vortäuscht. Moure (90) nennt dies eine pseudoneoplastische Form der Syphilis. Eine Klärung geben auch hier die Seroreaktionen.

Syphilis der Nasennebenhöhlen

Die Beteiligung der Nasennebenhöhlen ist nach Vosteen (130) eine Ausnahme. Es kann jedoch vorkommen, daß der syphilitische Entzündungsprozeß von den hinteren Nasenpartien auf die Tubenschleimhaut übergreift und Schmerzen oder Schwerhörigkeit verursacht (69).

Hajek (49) hat sich näher mit der Nasennebenhöhlensyphilis auseinandergesetzt. Ein Primärkomplex kommt hier praktisch nicht vor. Er wäre nur durch Inokulation (z.B. durch Kieferhöhlenpunktion) möglich. Auch über das Sekundärstadium lagen Hajek wegen der versteckten Lage und der geringen Beschwerden, die syphilitische Prozesse hier hervorrufen würden, keine genaueren Angaben vor.

Besonders wichtig sind aber die tertiärsyphilitischen Erkrankungen der Nebenhöhlen, da diese wegen ihrer nachbarschaftlichen Beziehung zu lebenswichtigen Organen eine besondere Gefahr darstellen. Gefürchtet sind vor allem Prozesse an der hinteren und unteren Wand der Stirnhöhle, des Siebbeinlabyrinths und der Keilbeinwände. Durch Schwellung, Narbenbildung und Ulzeration können sekundäre Komplikationen hervorgerufen werden, wodurch dann das klinische Bild leicht verwischt wird. Eiteransammlungen können das Bild des Empyems zeigen und dadurch in den Vordergrund treten.

Im Verlauf gleicht die tertiäre Syphilis der Nebenhöhlen derjenigen der Nase. Neben der bereits erwähnten Gefahr des Durchbruchs in die Schädelhöhle besteht auch die Möglichkeit, daß der Zerstörungsprozeß in die Orbita durchbricht. Abducenslähmung und Neuritis optica sind mögliche Folgen.

Bei der Diagnose unklarer Nebenhöhleneiterungen muß also auch daran gedacht werden, daß ein tertiärsyphilitischer Knochen- oder Schleimhautprozeß zugrunde liegen könnte (49).

Die hereditäre Syphilis

Die hereditäre Syphilis, eine der häufigsten Erscheinungen der konnatalen Lues, tritt in zwei Formen auf. Die Frühform der ersten Lebensmonate zeigt sekundärsyphilitischen Charakter. Das Hauptsymptom stellt meist eine eitrig-borkige Koryza dar. Oft ist der Naseneingang geschwollen, die Schleimhaut hyperämisch verdickt. Als Begleiterscheinung tritt häufig eine Lymphadenitis auf (49, 130).

Nach Untersuchungen von Hajek und Grossmann (50) sind praktisch keine makroskopischen, wohl aber mikroskopische Veränderungen der Nasenschleimhaut und des Knochens hereditärsyphilitischer Kinder zu beobachten. An der Schleimhaut besteht eine hochgradige zellige Infiltration. Zum Teil ist das Epithel verlorengegangen, zum Teil ist das Flimmerepithel in Plattenepithel umgewandelt worden. Die Drüsenepithelien degenerieren schleimig. Am Knochen erscheinen die Lamellen dünner als normal. Die Osteoklasten erscheinen vermehrt, die Osteoblasten fehlen vielfach. Es ist außergewöhnlich viel Neubildung von periostalem, geflechtartigem Knochengewebe zu beobachten (50).

Die Spätform, die "Syphilis hereditaria tarda", stellt sich im allgemeinen während der Pubertätszeit ein. Trotzdem sei erwähnt, daß auch von gummösen Zerstörungen im Kindesalter berichtet wurde (40).

Die Spätform der hereditären Syphilis der Nase gleicht in ihren Erscheinungen dem tertiären Stadium der erworbenen Syphilis. Zu Beginn steht ein Verstopfungsgefühl infolge diffus gummöser Infiltration. Es erfolgt ein Anschwellen des Nasenrückens und der Nasenschleimhaut. Zentrale Einschnelungen und Ulzerationen erzeugen eine stark fétide Sekretion. Der Grad der zurückbleibenden Verformung ist schließlich wieder abhängig von der vor-

ausgegangenen Zerstörung (49, 130). Der Verlauf wurde bei der erworbenen Syphilis genauer beschrieben.

XII D I E S Y P H I L I S D E S O H R E S

Alle Abschnitte des Ohres können von der Syphilis betroffen sein. Während der Primäraffekt ausschließlich an der Ohrmuschel oder im äußeren Gehörgang vorkommt, können die Erscheinungen des Sekundär- und Tertiärstadiums auch Mittel- und Innenohr befallen. Da die Syphilis heute relativ selten ist, liegt eine besondere Schwierigkeit darin, daß sie als Ursache von Gehörstörungen oft nicht oder zu spät erkannt wird, vor allem, wenn sie klinisch keine anderen Symptome bietet oder wenn Primär- und Sekundärstadium übersehen, bzw. infolge einer Antibiotikatherapie unterdrückt worden sind (97).

Die statistischen Angaben sind schwankend, so daß einige fundierte Zahlen genügen sollen. Lund (72) fand bei ca. 50 % seiner untersuchten Lueskranken Störungen im schallperzipierenden und statischen Organ. Besonders groß sind die Prozentzahlen der Akustikusschäden bei metaluischen Erkrankungen. Alexander (2) fand bei 40 % der Tabiker und 70 % der Paralytiker Oktavusschäden vor. Theissings Ergebnisse lagen noch höher (123).

D i e e r w o r b e n e S y p h i l i s d e s O h r e s

Äußeres Ohr

An der Ohrmuschel können P r i m ä r a f f e k t e vorkommen. Sie sind aber naturgemäß sehr selten. Die Spirochäten können durch Schmierinfektion, Kuß oder Biß, in kleine Hautläsionen eindringen oder auch beim

Ohringstechen ins Gewebe gelangen. Das Bild gleicht dem von Primäraffekten anderer Lokalisationen, wobei als Begleiterscheinung wiederum die submaxillären und periaurikulären Lymphknoten angeschwollen sein können. Mitunter sind sie auch sehr druckschmerzhaft (67, 123).

Das S e k u n d ä r s t a d i u m kann am äußeren Ohr, vor allem am Gehörgang, makulo-papulöse Exantheme zeigen. Diese erscheinen verschieden ausgeprägt und können sowohl als breite, schmierig belegte Kondylome, wie auch als schuppende Papeln auftreten. Bei der Heilung kommt es durch den Narbenzug häufig zu Verziehungen und Stenosen. Die Diagnose ergibt sich meist aus gleichzeitig auftretenden Syphilissymptomen anderer Lokalisation und endgültig aus der Serodiagnostik (67, 123).

Das T e r t i ä r s t a d i u m zeigt auch am äußeren Ohr Gummibildung. Meist ist der Warzenfortsatz betroffen. Die charakteristischen, steilrandigen Gummien mit schmierigem Grund treten solitär auf. Sehr selten findet man an der Ohrmuschel und am Gehörgang die gumöse infiltrative Form der Syphilis.

D i f f e r e n t i a l d i a g n o s t i s c h sind vor allem Tumoren, Furunkel und Tuberkulose auszuschließen. Seroreaktionen bzw. Probeexzision geben hier Aufschluß (67, 123).

Mittelohr

Nach Theissing (123) ist bei Luikern das Mittelohr sehr häufig entzündlich erkrankt. Meist handelt es sich dabei aber um gewöhnliche unspezifische Entzündungen im Gegensatz zu den Schleimhauterkrankungen an Nasen-Rachenraum. Daß eine spezifische luische Mittelohrentzündung aber dennoch auftreten kann, zeigten Beyer, Brisotto und Zanni (11, 14, 135), mittels Spirochätennachweis

aus Trommelfellinfiltraten bzw. Tubenschleimhaut.

Einen typischen Verlauf der Mittelohrsyphilis gibt es allerdings nicht. Deshalb sei beschrieben, welche Erscheinungen auftreten können.

Im Anfangstadium der Mittelohrsyphilis - es entspricht dem S e k u n d ä r s t a d i u m - kann es zu einer Verfärbung des Trommelfells kommen, die Beyer (11) als "magentarot" beschreibt und die sich auffallend von der Farbe der akuten Otitis media unterscheidet. Die Schleimhaut kann hyperplastisch sein und papulöse Effloreszenzen oder eine mehr diffuse Infiltration aufweisen (123).

Im t e r t i ä r e n S t a d i u m der Syphilis kommt es nach Grünberg (44) und Manasse (75) häufig zu Periostwucherungen und Verdickungen im Promontorium. Die Gehörknöchelchen können von einer granulierenden Otitis befallen sein. Vielfach wird eine periostitische Verdickung am Hammergriff als charakteristisch beschrieben (67, 123). Kommt es zu Einschmelzungsprozessen, so entsteht ein schmieriges, fadenziehendes Sekret. Es können Gummien im Warzenfortsatz, im Mittelohr und in der Pyramide auftreten (67, 123). Ist der Nasenrachenraum von sekundären oder tertiären Affektionen betroffen, kann es zum Tubenverschluß kommen. Eine Verschlechterung des Gehörs infolge Trommelfellatrophie, Lageveränderung der Gehörknöchelchen, Hyperämie oder Flüssigkeitsansammlung in der Paukenhöhle ist oft die Folge (67). Nach Lesser (65) sind meist beide Seiten von der Affektion betroffen. Die Diagnose ist anhand der Seroreaktionen und anderer Syphilismanifestationen zu stellen.

Innenohr und Nervus statoacusticus

Das Innenohr wird wesentlich häufiger von Syphilisercheinungen betroffen als das äußere oder das Mittelohr.

Es muß aber unterschieden werden, ob Veränderungen am Hörnerven als Folge einer spezifischen Meningitis auftreten oder als direkte Schädigung durch die Lues. Gelingt wie bei Grünberg (44) der Erregernachweis aus dem Akustikusstamm oder dem Ganglion spirale, so ist eine direkte Schädigung wahrscheinlich.

Bei der Einteilung der Syphilisformen am Gehörorgang geht Zange (137) von zwei Formen aus, deren Grenzen allerdings fließend sind: die v o r w i e g e n d e n t z ü n d l i c h e und die vorwiegend degenerative Form. Erstere zeigt vor allem Entzündungserscheinungen oder deren Residuen mit periostitischen Veränderungen und Ossifikationsneigung. Mehr oder weniger diffuse Rundzellinfiltrate in Nerven und Ganglien können ebenfalls beobachtet werden. Pathognomonisch sind allerdings erst gummöse Infiltrationen, die Verkäsungsherde aufweisen können. Zange (137) fand auch eine chronische Verschwartung der Leptomeningen, sowie stellenweise Endarteritis obliterans. Als Folge dieser Prozesse können otoskleroseartige Knochenveränderungen auftreten (2, 16, 75, 78, 93, 137).

Die v o r w i e g e n d d e g e n e r a t i v e Form tritt mehr in den Spätstadien der Tabes und der Paralyse sowie bei der konnatalen Syphilis auf. Es herrschen degenerativ-atrophische Prozesse vor, die nicht nur am nervösen Innenohrapparat, sondern auch am Ganglion spirale, im Hörnerven und in den zentralen Akustikbahnen lokalisiert sind. Auch hier besteht die Möglichkeit, daß der degenerativ-entzündliche Prozeß sich aus einer primären luischen Meningitis entwickelt (16, 64, 78, 79, 123, 137).

Die Schäden in Schnecke und Vestibulum treten meist zusammen mit den ersten Allgemeinsymptomen auf, nach Lund (72) meist 2 Monate nach der Infektion. In anderen Fällen kann es Jahre dauern, bis sich die ersten Gehör-

oder Gleichgewichtsstörungen zeigen. Häufig werden auch derartige Schäden wegen ihrer Symptomarmut im Frühstadium noch nicht erkannt.

Herzfeld (52) und Theissing (123) fanden in 91,9 % bzw. 90 % der untersuchten Fälle feinere Störungen wie das Fehlen der postrotatorischen Vorbeizeigebewegung. Diese Störungen traten auch bereits im seronegativen Stadium des Primäraffektes auf.

Das k l i n i s c h e B i l d der Gehör- und Gleichgewichtsschädigungen ist sehr unterschiedlich. Es gibt keinen allgemein anerkannten gesetzmäßigen Verlauf. Grundsätzlich können die Schäden bereits in den frühen Stadien nach der Infektion vorkommen. Die schweren Störungen und Ausfälle der späteren Stadien unterscheiden sich nur quantitativ (123).

Die Statoakustikusaffektionen der Frühperiode können häufig völlig symptomlos verlaufen. Diesen latenten Kochlearis- und Vestibularisschäden steht die Verlaufsform mit stark schmerzhaften Ohrgeräuschen, eingeschränktem Hörvermögen und Schwindelanfällen gegenüber (123).

Audiometrische Untersuchungen von Wagemann (132) haben ergeben, daß der relativ größte Hörverlust bei den untersuchten Syphiliskranken um die Frequenz 500 Hz herum liegt.

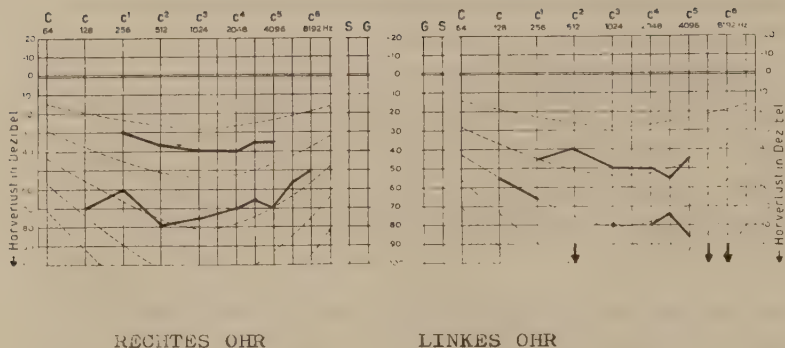


Abb.18: Audiogramm einer 12-jährigen Patientin mit congenitaler Syphilis. Ihre Paukenhöhlen sind gerötet, sie hört nur laute und schreiende Sprache. Das Audiogramm zeigt eine Taubheit des gemischten Typs mit klarem Überwiegen der Perceptionsstörung (nach F. Baron, Dejour (8))

Bei einer großen Anzahl syphilitischer Kochlearisstörungen fand Wagemann (132) ein Schwanken des Hörvermögens vor allem in den niedrigen Frequenzen unabhängig von einer therapeutischen Beeinflussung. Dabei tritt das Recruitment während der Perioden größerer Hörverschlechterung stärker hervor, was auf eine Lokalisation der Störung im peripheren Labyrinth hindeutet. Die Störungen im Nerven selbst zeigen mehr stationären Charakter. Trotz der in manchen Fällen aufgetretenen Parallelen gibt es nach Theissing (123) kein pathognomonisches Hörbild der Lues. Wagemann (132) allerdings hält einen Kurventyp für verdächtig, der für Luft- und Knochenleitung einen gleichmäßigen Hörverlust mit besonders verminderter Schwellen gehör zwischen 250 und 1000 Hz zeigt und der in den höchsten Frequenzen oft zusätzlich einen Steilabfall aufweisen kann.

Auch die vestibulären Schäden erlauben allein keine si-

chere Diagnose. Hier treten vor allem latente Störungen in Form von "funktionellen Disharmonien" auf. Sie äußern sich in Über- oder Untererregbarkeit einer oder beider Seiten auf kalorischen oder Drehreiz. Meist sind die kalorischen Reaktionen normal, während der Drehreiz Ausfallerscheinungen anzeigt. Schwindelgefühl kann, muß aber nicht, diese Erscheinungen begleiten. Auch Störungen im Ablauf des Reaktionszeigens auf verschiedene Reizmethoden und in der Fallreaktion wurden beobachtet. Ebenso wie bei den Kochlearbefunden können auch bei der vestibulären Erregbarkeit erhebliche Schwankungen festgestellt werden. Diese Schwankungen können im Zeitraum mehrerer Wochen bis zu mehreren Jahren auftreten und mitunter sogar zu einer Umkehrung der verschiedenen Reaktionen führen. Diese charakteristischen Schwankungen können mit denen der Kochlearstörung einhergehen. Sie können auch, allerdings seltener als diese, isoliert vorkommen (12, 132).

Im einzelnen wurde das Fehlen der gekreuzten Abweichbewegung (4) sowie das Fehlen der postrotatorischen Vorbeizeigebewegung bei intakter kalorischer Reaktion (53, 124) beobachtet.

Seltener sind die objektiven Symptome wie Spontannystagmus, spontanes Vorbeizeigen und Gleichgewichtsstörungen mit starkem Schwindelgefühl zu beobachten (123).

Im S p ä t s t a d i u m kann das klinische Bild ungeheuer vielfältig werden. Zu den isolierten oder gemeinsam auftretenden Kochlearis- und Vestibularisschäden können Störungen anderer Hirnnerven hinzukommen. Es wurden Neuritiden des N. opticus und Lähmungen des III., IV., V., VI., manchmal auch des VII., X. und XI. Hirnnerven beschrieben (2, 46, 72, 123). Pellegrini, Orsini, Frimas und Jeanneton (95) stellen fest, daß die Neuro-labyrinthitis die erste Manifestation einer Neurolues sein kann, ebenso wie eine Okulomotoriuslähmung, eine Neuritis optica, eine Facialis- oder Larynxparese.

Wenn sie isoliert auftritt, ist diese Luesform deshalb leicht zu verkennen.

Der Kochlearschaden kann im späteren Stadium von der leichten Schwerhörigkeit bis zur meist einseitigen völligen Taubheit reichen. Nach Beck (9) kann ein Befall des N. octavus auch das Krankheitsbild eines Kleinhirnbrückenwinkeltumors hervorrufen.

Bei den Vestibularschäden der späten Syphilis zeigen sich verstärkt die gleichen Schäden wie bei der Früh-lues. Es kann zum völligen, auch einseitigen, Vestibularausfall kommen (56, 123). Auch die unterschiedlichen Reaktionen auf verschiedene Reize treten auf, wobei sich bei der Vorbeizeigereaktion prozentual die meisten Ausfallserscheinungen ergeben (124).

Theissing (123) nennt als weitere, allerdings seltener vorkommende Vestibularstörung bei akquirierter Innenohr-lues das "vasomotorische Phänomen", das allerdings auch bei anderen Krankheiten beobachtet werden kann und somit nicht spezifisch ist. Es handelt sich um eine horizontal-rotatorische Augenbewegung, die synchron mit dem Puls verläuft. Dabei erfolgt die langsame Komponente bei Auftreten, die entgegengesetzte bei Ablauf der Pulswelle. Dieses Phänomen wird auf eine Endolymphbewegung durch wechselnde Blutfüllung des Labyrinthgewebes bei gut erregbaren Nervenendstellen und Zentren zurückgeführt (123).

Die Kochleärerkrankung bei der Syphilis kann einen akuten Beginn haben. Meistens jedoch entwickelt sie sich langsam, gleichmäßig oder in Etappen und weist erst nach Wochen und Monaten hochgradige Funktionsstörungen auf. Einen Sonderfall stellt ein Krankheitsverlauf dar, der ganz spontan innerhalb kürzester Zeit zur völligen Ertaubung der einen und nach Jahren der anderen Seite führt. Zirkulationsstörungen im Labyrinth werden für diese Form verantwortlich gemacht (120).

Die konnatale Syphilis des Ohres

Die Manifestationen der frühen konnatalen Syphilis entsprechen im Grunde denen des Sekundärstadiums der erworbenen Lues, während die späten Erscheinungen denen des Tertiärstadiums entsprechen. Dies gilt besonders für das äußere und das Mittelohr. Hierzu sei auf das entsprechende frühere Kapitel verwiesen. Besondere Bedeutung bei den konnatal-syphilitischen Ohrerkrankungen haben vor allem die Innenohrstörungen. Ihre Häufigkeit ist im Gegensatz zu früher infolge der wesentlich verbesserten Therapie stark zurückgegangen. Der prozentuale Anteil an Gehörschäden bei erkrankten Personen scheint dagegen in etwa gleich geblieben zu sein. So stimmen Zahlen von Rejtö (104) und Alexander (3), die in den zwanziger Jahren 33 bzw. 26 - 31 % Innenohrstörungen bei konnataler Syphilis fanden, annähernd mit Angaben von Karmody und Schuknecht (60) überein, die 1966 auf 38 % gekommen waren. Davon entwickelten 37 % die ersten Symptome bereits in der frühen Kindheit, bei 51 % traten die ersten Anzeichen zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr auf.

Histopathologisch liegen der akquirierten und der konnatalen Syphilis die gleichen Veränderungen zugrunde. Alle syphilitischen Prozesse weisen eine mononukleäre leukozytäre Infiltration und eine obliterative Endarteritis auf. In leichteren Fällen führt eine Infiltration des Bindegewebes zu einer fibrösen Entzündung. Bei schwerem Verlauf kommt es zur Gummibildung, die durch zentrale Nekrose mit lymphozytärer Infiltration der Umgebung und Gefäßverschluß gekennzeichnet ist. Die Innenohrsymptome der konnatalen Syphilis werden durch Veränderungen am häutigen Labyrinth hervorgerufen, denen eine Läsion des knöchernen Anteils vorangeht (60). Meyer und Fraser (83) unterteilten drei histopathologische Formen:

1. die gummöse Osteomyelitis,
2. die gummöse Periostitis und
3. die nichtgummöse Ostitis.

Alle 3 Formen können isoliert oder zusammen vorkommen. Hofer (54) fand verzögerte Ossifikationsprozesse und in der Labyrinthkapsel Veränderungen, die der Osteochondritis luica entsprechen. Nach Karmody und Schuknecht (60) kommt es zu ausgedehnten Erosionen um den inneren Gehörgang herum, um die Bogengänge und um die Schnecke. Die Defekte sind mit fibrösem, von Rundzellen des chronischen Typs infiltriertem Bindegewebe gefüllt. Meyer und Fraser (83) konnten Riesenzellen vom Fremdkörpertyp nachweisen, die mit aktiver Knochenresorption in Zusammenhang standen. Die Prädispositionsstellen für Knochenveränderungen sollen dabei die Regionen um die Bogengänge und in geringerem Maße über der Cochlea sein (60). Die Bindegewebsproliferation kann soweit führen, daß sie in die perilymphatischen Räume eindringt. Eine seröse Entzündung im peri- und endolymphatischen Raum kann eine Ektasie im Ductus cochlearis bewirken. Als charakteristische Veränderungen im häutigen Labyrinth sind der kochleäre Hydrops und später die Degeneration der sensorischen Endorgane des Gehör- sowie des Gleichgewichtssystems anzusehen (60, 123).

In einem von Karmody und Schuknecht (60) beschriebenen Fall waren periostale und endostale Schicht der knöchernen Labyrinthkapsel von dem Resorptionsprozeß betroffen. Die Defekte waren mit losem Bindegewebe und Infiltration von Rund-, Plasma- und einigen Riesenzellen vom Fremdkörpertyp gefüllt. Ausgedehnte Erosionen zeigten sich um die Bogengänge herum, deren Oberfläche mit dichtem Bindegewebe gesäumt war und die kleine Zentren von Knochenneubildungen aufwiesen. Im häutigen Labyrinth wurden Risse festgestellt, deren Ränder mit dem Endost verklebt waren. Dies kam einer Fistelbildung zwischen peri- und endolymphatischen Räumen gleich. Ductus, Sacculus

und Utriculus des häutigen Labyrinths waren stark aus-
geweitet, der aufgetriebene Sacculus hatte sogar Kon-
takt mit der Stapesfußplatte. Das den endolymphatischen
Gang umgebende Bindegewebe war verdickt, was eine Lu-
menverkleinerung des Ductus und Sacculus endolymphati-
cus zur Folge hatte. Die kochleären und vestibulären
Nerven sowie das Cortische Organ waren - im Gegensatz
zum gut erhaltenen N. facialis - stark degeneriert und
wurden nur durch wenige Stränge bzw. kleine Zellwälle
dargestellt. Die Dura des inneren Gehörganges erschien
verdickt. Durch knöcherne Hyperplasie zeigte sich auch
der Malleus verdickt, während der Incus ein spongiöses
Aussehen hatte (60).

Bei luischen Neugeborenen beobachtete Meyer (78), daß
eine diffuse Infiltration von den Hirnhäuten auf den
Akustikusstamm übergriff und sich entlang der Nerven-
äste bis zum Spiralganglion ausbreitete. Grünberg und
Zanni (44, 135) wiesen bei einem luischen Fetus Spiro-
chäten in der Dura des Felsenbeins, des Porus acusti-
cus und im Nervenstamm, selbst in seinen Verästelungen
im Labyrinthbereich nach. Der Liquorbefund ist nach dem
frühen Kindesalter bei der konnatalen Syphilis im allge-
meinen nicht mehr pathologisch (123).

K l i n i s c h werden drei verschiedene Formen der
konnatalen Syphilis unterschieden. Die k o n n a t a -
l e F r ü h s y p h i l i s , bei der die Infektion
meist schon im 5. oder 6. Fetalmonat erfolgt, ruft bei
den Neugeborenen meist Zeichen einer angeborenen dop-
pelseitigen Taubheit hervor. Die R e z i d i v p e r i o -
d e zeigt zwischen 6. Lebensmonat und der Kleinkindpe-
riode vor allem makulopapulöse Exantheme und Schleimhaut-
veränderungen als Zeichen einer allmählichen Teilimmuni-
sierung. Ferner können am Ohr lokalisierte Osteomyeliti-
den, verschleppte Mittelohrentzündungen, papulöse Syphi-
lide des Gehörgangs und der Ohrmuschel sowie "Plaques
muqueuses" der Schleimhäute auftreten (123).

Die *Lues connatalis tarda* schließlich entspricht der akquirierten Tertiärsyphilis und beginnt meist im Schul- oder Pubertätsalter bis zum 20. Lebensjahr, in selteneren Fällen auch später. Sie zeigt Hörschädigungen verschiedenen Grades bis hin zur völligen Taubheit. Nach dem 30. Lebensjahr ist eine Ertaubung allerdings selten. Daß das weibliche Geschlecht häufiger betroffen zu sein scheint als das männliche, bestätigen auch die Ergebnisse von Karmody und Schuknecht (60), bei denen 64 % der Patienten weiblichen Geschlechts waren (8, 123).

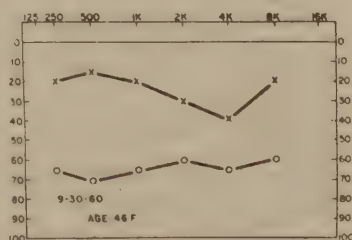
S y m p t o m a t o l o g i e

Im allgemeinen weist die konnatale Syphilis des Innenohres das Bild einer Perzeptionsstörung auf (92). Eine Schalleitungsstörung kann die meist beidseitige Schallempfindungsstörung überlagern (123).

Nach den Untersuchungen von Karmody und Schuknecht (60) setzt der Hörverlust in der Kindheit gewöhnlich sehr plötzlich, bilateral symmetrisch, profund und anscheinend ohne vestibuläre Begleiterscheinungen ein. Im Gegensatz dazu führt die Krankheit bei Erwachsenen nach ebenfalls plötzlichem Beginn zunächst zu einem leichten, partiell asymmetrischen Hörverlust vom sensorineuralen Typ.

Abb. 19:

Audioogramm einer 46-jährigen Frau mit congenitaler Syphilis. Mit 34 Jahren hatte sie Tinnitus und vermindertes Hörvermögen auf dem rechten Ohr, sowie anfallsweisen Schwindel. Diese Anfälle traten bis zuletzt auf.
(Nach Karmody und Schuknecht (60))



Die Störungen schreiten unterschiedlich schnell fort. Außerdem fanden Karmody und Schuknecht (60) im Gegensatz zu Theissing (123) oft ein Schwanken der Hörschwellen.

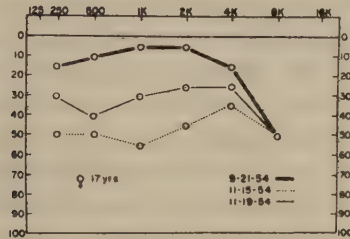


Abb.20: Audiogramm eines 17-jährigen Mädchens mit kongenitaler Syphilis, das die Schwankungen der Hörschwellen innerhalb eines Zeitraums von zwei Monaten zeigt (nach Karmody u. Schuknecht (60))

Zusätzlich zeigen sich meist Schwindel und Ohrenklingen.

Der sensorineurale Verlust wird oft von schlechtem Sprachunterscheidungsvermögen (poor speech discrimination) und Lautheitsausgleich (loudness recruitment) begleitet, was auf eine Kochlearläsion hinweist (60).

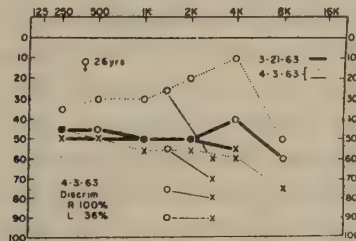


Abb.21: Audiogramm eines Falles während der Steroidtherapie. Die schwarzen durchgehenden Linien zeigen den Stand bis zu dem sich die Schwellen durch gleichbleibende Steroiddosen verschlechtert haben. - Man beachte die Verbesserung der Diskriminationslinien auf der rechten Seite. (n.Karmody, Schuknecht (60))

Nach Theissing (123) herrscht bei der konnatalen Innenohrlues im Audiogramm der kochleoapikale Typ in feinsten Form vor, wobei aber alle Übergänge zum pankochleären Typ vorkommen können.

Die Vestibularstörungen bei konnataler Innenohrlues sind oft schwerer, anscheinend auch häufiger als bei der erworbenen. Es zeigt sich wiederum eine Inkongruenz zwischen kalorischer und rotatorischer Labyrinth-erregbarkeit. Beide Reaktionen können allerdings auch gemeinsam ausfallen. Die vom Nerven ausgelöste galvanische Reaktion bleibt im Gegensatz zur erworbenen Syphilis bei der konnatalen oft erhalten, was auf eine vorwiegend endolabyrinthäre Lokalisation deutet (im Gegensatz zur retrolabyrinthären Lokalisation bei erworbener Lues (123)).

Als wichtiges Zeichen für eine kongenitale Labyrinthlues mit normalem Mittelohr und ohne Labyrinthfistel galt seit Hennebert (1905) das positive Fistelsymptom durch Luftkompression und -aspiration im Gehörgang. Es zeigte sich aber später, daß dieses Symptom auch bei erworbener Syphilis und sogar bei anderen Krankheiten auftrat und somit nicht pathognomonisch ist. Für seine Entstehung gibt es verschiedene Theorien. Lund (72) führt es auf eine abnorme Beweglichkeit der Steigbügel Fußplatte infolge entzündlicher Veränderungen am ovalen Fenster zurück. Cernea (22) schließt sich der Theorie Alexanders (2) an, nach der eine Herabsetzung der Reizschwelle an den Nervenendpunkten die Ursache ist, während Hommerich (58) eine spezifische Endarteritis als Grund sieht, die zu einer Durchblutungsstörung des Labyrinths mit Lumenverengung der Gefäße führt und damit das positive Hennebert'sche Fistelsymptom bewirkt. Mayer (78, 79, 83) sieht in den durch Bogengangserosionen entstandenen Räumen eine abnorme Ausweichmöglichkeit der Endolymph und führt das Symptom darauf zurück. Dieser Theorie schließen sich auch Karmody und Schuknecht an (60).

D i f f e r e n t i a l d i a g n o s e

Karmody und Schuknecht (62) weisen auf die Ähnlichkeit in der Symptomatologie von konnataler Innenohrlues und Meniere'sche Krankheit hin. Spontaner, anfallsweiser Schwindel, schwankender Hörverlust mit "Loudness recruitment" und Ohrgeräusche sind ebenso typisch für beide Krankheiten wie verminderte kalorische Reaktionen. Bei den Krankheitsbildern ist auch der endolymphatische Hydrops gemeinsam. Zwar kann dieser auch von entzündlichen Prozessen wie seröser oder eitriger Labyrinthitis hervorgerufen werden, ist aber dann nie von Schwindelanfällen begleitet. Außerdem sind in diesen Fällen keine Rupturen des häutigen Labyrinths nachzuweisen, sondern es herrscht hydrostatisches Gleichgewicht. Dies ist der Grund zur Annahme, daß die plötzlichen Störungen in Gehör- und Gleichgewichtsorgan bei Lues connata und Meniere'scher Krankheit Manifestationen der ständigen Zunahme des endolymphatischen Druckes sind. Weiterhin wird angenommen (60), daß die Schwindelanfälle und Hörverluste bei der Meniere'schen Krankheit zeitlich mit den Rupturen des häutigen Labyrinths zusammenfallen. Die darauffolgende Heilung, die erneute Drucksteigerung und Ausdehnung, schließlich neue Rupturen lösen die für das Krankheitsbild typischen Attacken aus. Die Rupturen im weit ausgedehnten häutigen Labyrinth bei der kongenitalen Syphilis lassen an ähnliche Vorgänge bei dieser Krankheit denken (60).

Karmody und Schuknecht (60) halten es aber trotzdem für wahrscheinlich, daß bei beiden Krankheiten eine unterschiedliche Ätiologie vorliegt. Bei der Meniere'schen Krankheit liegt keinerlei Anzeichen irgendeines Entzündungsprozesses vor, während dies bei der Syphilis sehr wohl der Fall ist. Außerdem tritt die konnatale Lues meist bilateral auf, während die Menière'sche Krankheit in 90 % der Fälle eine unilaterale Manifestation zeigt. Die Menière'sche Krankheit ist während der Kindheit ein

seltenes und zweifelhaftes Krankheitsbild. Sie schreitet außerdem langsamer fort (60).

Weitere Hinweise auf Lues connata können krankengeschichte, Familienanamnese (Fehlgeburten, Totgeburten), evtl. congenitalsyphilitische Stigmata und serologische Tests geben. Sehr häufig sind auch ophtalmologische Symptome wie Keratitis und Augenbrennen zu beobachten (62).

M e t a l l i s c h e I n n e n o h r e r k r a n - k u n g e n

Die bei der Tabes dorsalis und bei der progressiven Paralyse auftretenden Innenohrschäden unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der anderen Luesstadien. Sie sind relativ häufig, können auch als erstes Symptom auftreten und verlaufen meist langsam (65, 123).

Symptomatisch ist eine Perzeptionsstörung, besonders im Bereich der hohen Töne. Auch Frequenzen zwischen 250 und 1000 Hz können betroffen sein (132). Schließlich kann die Schädigung noch das Bild des pankochleären Typ's aufweisen. Ob eine Hyperakusis, die Krassing (65) bei über 10 % seiner Fälle beobachtete, in ursächlichem Zusammenhang mit der Lues stand, ist fraglich (123). Die Vestibularstörungen bei der Tabes verlaufen meist latent und sind nur bei gezielten Untersuchungen zu erkennen. Über-, Unter- und Nichterregbarkeit, sowie seltener labyrinthäre Reizerscheinungen mit Schwindelanfällen kommen vor. Letztere können mit Scheindrehung, Nausea und Erbrechen einhergehen. Nach Rebattu (103) kann auch ein regelrechter Menière'scher Anfall ausgelöst werden. Das häufig vorhandene chronische Schwindelgefühl führt Rebattu (103) auf die motorische Unsicherheit zurück.

Bei der progressiven Paralyse sind die Gehör- und Vestibularstörungen von der gleichen Art wie bei der Tabes. Meist treten beide Schädigungen gleichzeitig auf, selte-

ner geht eine der anderen voraus. Im Ganzen nimmt die Innenohrerkrankung bei der Paralyse eine untergeordnete Bedeutung ein. Oft wird sie von anderen Symptomen überlagert oder verdeckt. Arteriosklerotische und senile Veränderungen sowie kortikale Reize seien hier als Beispiele genannt (123).

D i a g n o s e

Aus den beschriebenen Krankheitsbildern geht hervor, daß es für keine der luischen Innenohrerkrankungen ein eindeutiges Symptomenbild gibt. Es gibt gewisse Anzeichen, die besonders bei gleichzeitigem Auftreten den Verdacht auf eine luische Ätiologie lenken, die aber auch bei manchen nichtspezifischen Erkrankungen gefunden werden können. So wies ein großer Teil der Fälle ein vermindertes Schwellengehör im Bereich zwischen 250 und 1000 Hz auf (60, 137). Ein umschriebenes Höroptimum im Hauptsprachbereich bewirkt dabei meist, daß das Sprachgehör nicht wesentlich beeinträchtigt ist. Die Störung kann erheblichen Schwankungen unterliegen (60, 133). Neben diesem kochleoapikalen Typ der Hörstörung kann auch das Bild des pankochleären Typs vorliegen.

Einen Hinweis können auch die funktionelle Dysharmonie der Vestibularreaktionen sowie für die konnatale Lues das Hennebert'sche Fistelsymptom und die Hutchinson'sche Trias geben. Ein apoplektiformer Beginn der Gehörstörungen im jugendlichen oder mittleren Alter oder beidseitige Labyrinthausschaltung können an die Lues denken lassen. Oft weisen auch andere Manifestationen der Syphilis oder die auch in 80 % der konnatalen Luesfälle positiven Seroreaktionen in die richtige Richtung. Dabei ist aber zu beachten, daß trotz einer bestehenden Syphilis das Ohrleiden unspezifischer Natur sein kann. Erschwerend für die Diagnose kann auch ein sehr später Beginn der Innenohrerkrankung sein. Weder Arzt noch Patient erwarten dann den Zusammenhang zwischen dem Hör-

verlust und einer früheren Lues. Trotz massiver Anti-luestherapie kann der Hörverlust auch im Stadium negativer Sero- und Liquortests noch fortschreiten (23, 47, 89, 98). Grundsätzlich sollte deshalb bei jeder vorkommenden fortschreitenden Innenohrstörung unklarer Genese eine Lues in Erwägung gezogen werden (70, 123).

p r o g n o s e

Die Prognose der luischen Innenohrerkrankungen hängt vom Therapiebeginn ab. Bei rechtzeitiger Behandlung besteht die Chance einer Restitutio ad integrum. Schlechter ist die Aussicht erfahrungsgemäß bei konnataler Syphilis. Hier ist sie abhängig vom Grad der Erkrankung und vom jeweiligem Alter des Patienten. Je früher die Krankheit auftritt, desto schlechter sind die Heilungsaussichten. Bei Krankheitsbeginn in den ersten 10 Lebensjahren ist eine Ertaubung meist nicht zu vermeiden. Nach dem 20. Lebensjahr ist es in den meisten Fällen möglich, ein für die normalen Funktionen taugliches Gehör zu erhalten. Entscheidend sind aber in jedem Fall die zugrunde liegenden pathologischen Veränderungen, die besonders bei frühem Krankheitsbeginn sehr schnell fortschreiten können (123).

XIII T H E R A P I E D E R S Y P H I L I S

Frühsyphilis (Primär- und Sekundärstadium)

Die früher in der Syphilisbehandlung üblichen "Kursysteme" (z. B. Neosalvarsan-Wismut-Kuren) sind durch das Penicillin völlig verdrängt worden. Dabei betont Braun-Falco (12), daß die Vorstellung von mehreren Kuren nicht mehr länger auf die Penicillinbehandlung der Frühsyphilis übertragen werden soll, da das Penicillin in genügend hoher Dosierung lange genug verabreicht werden kann, um eine Syphilis zu heilen. Das bedeutet, daß die Syphilis nur einmal mit Penicillin behandelt werden sollte, und dann bis zur Heilung. Nach Braun-Falco (12) ist das *Treponema pallidum* noch voll empfindlich auf Penicillin, so daß bereits ein Blutspiegel von 0,03 IE/ml Serum treponemizid wirkt. Da das Penicillin in die Mucopolysaccharidsynthese für die Treponemenzellwand eingreift und der wachsende Erreger diese in 20 - 30 Minuten vollziehen kann, muß der eutherapeutische Blutspiegel entsprechend lange bestehen bleiben, um die Erreger zu vernichten (12). Das "Münchener Behandlungsschema" sieht eine Aufrechterhaltung des eutherapeutischen Blutspiegels (etwa 0,07 IE/ml) über 30 Tage vor. Es wird davon ausgegangen, daß dies ein sicher ausreichendes Behandlungsmaß ist, zumal Smith (117) bereits nach kürzerer Behandlungsdauer Treponemen in Lymphknoten nachweisen konnte. Braun-Falco (12) gibt an, daß von amerikanischer Seite ein minimaler Blutspiegel von 0,03 IE/ml Serum über 7 - 10 Tage aufrechterhalten als ausreichend angesehen werde, während Luger (72) einen eutherapeutischen Blutspiegel über 14 - 21 Tage empfiehlt.

Fiumara (32) gibt folgende Applikationsmöglichkeiten für die Penicillintherapie der Frührsphilis an:

Procaïn - Penicillin G in
wäßriger Lösung täglich oder jeden 2. Tag
600 000 E i.m., insgesamt 10 Injektionen.

Procaïn - Penicillin G in Öl
mit 2 % Aluminium-Monostearat, 600 000 E i.m.
jeden 3. Tag oder 2-mal/Woche, ebenfalls 10
Injektionen.

Benzathin - Penicillin G,
2,6 Mill. E i.m. 1-mal/Woche auf beide Glutäal-
seiten gleichmäßig verteilt.

Welches Präparat gegeben wird, hängt im wesentlichen davon ab, wie oft der Patient zur Behandlung erscheinen kann und ob es überhaupt wahrscheinlich ist, daß er wiederkommt. Ist dies unwahrscheinlich oder können Patienten nur einmal wöchentlich erscheinen, werden 2,6 Mill. E Benzathin-Penicillin G gegeben, nach Möglichkeit eine Woche später nochmals.

Im Gegensatz dazu ist Braun-Falco (12) wegen der fehlenden Erfahrung gegenüber diesem Langzeitpenicillin noch skeptisch. Er empfiehlt die Präparate Megacillin® (Chemizol-Penicillin-G) mit 1 Mega E zur täglichen i.m. Injektion, N-Pc «ol» -Manole® (Procain-Penicillin-G) mit Aluminiumstearat in öliger Suspension mit 1,2 Mega E, das zweimal wöchentlich i.m. verabreicht wird und Tar-docillin® comp. (Benzathen-Penicillin-G) und Procain-Penicillin-G) zur intramuskulären Injektion dreimal wöchentlich (je 600 000 E).

Beim Penicillin muß mit einer Komplikation gerechnet werden: 90 % der Patienten von Fiumara (32) mit sekundärer Syphilis und in geringerem Maße auch diejenigen anderer Syphilisstadien zeigten eine Jarisch-Herxheimer-

Reaktion, Einige Stunden nach der ersten Penicillin-injektion tritt diese anaphylaktische Reaktion unter Schüttelfrost, Fieber, sowie Kopf- und Gelenkschmerzen auf. Die luetischen Veränderungen treten dabei mehr hervor und werden ödematös. Die Reaktion dauert einige Stunden. Der Hautausschlag fängt gewöhnlich nach 48 Stunden an, abzublassen und verschwindet innerhalb von 14 Tagen. Nach der zweiten oder den folgenden Injektionen tritt die Herxheimer-Reaktion nicht mehr auf. Sie wird nicht durch Herabsetzung der Initialdosis verhindert, weshalb auch auf keinen Fall die Dosis erniedrigt, die Behandlung unterbrochen oder unterlassen werden sollte. Oberhalb einer bestimmten Schwelle bleibt die Reaktion nämlich in ihrer Stärke praktisch gleich (32).

Therapie bei Penicillinunverträglichkeit

Besteht eine Allergie auf Procain, so ist ein Versuch mit Antihistamin-Depotpenicillin (Megacillin[®]) angezeigt. Bei Penicillinallergie hat sich das Neo-Erycinum[®] (Erythromycin-estolat) als sehr gut verträglich erwiesen.

Zu beachten ist dabei, daß das Erythromycin schlechte Durchdringungseigenschaften gegenüber Liquor- und Placentaschranke aufweist und keinen größeren Depoteffekt besitzt. Eine genaue Einhaltung des Behandlungsschemas ist deshalb für den Therapieerfolg sehr wichtig. Bei der Frühsyphilis werden über 15 Tage 2,0 g täglich verabreicht. Dabei muß ein Sechsstundenrhythmus mit 2 Kapseln zu 250 mg (Einnahme nach dem Essen) eingehalten werden. Bei Magenbeschwerden kann zusätzlich Gelusil-Lac[®] oder ein ähnliches Präparat gegeben werden (12).

Fiumara (32) empfiehlt bei Allergiegefahr ein Ausweichen auf 4-mal täglich 0,5 g Tetracylin über 12 Tage.

Eine K o n t r o l l e des Behandlungserfolges sollte 3, 9 und 15 Monate nach Behandlungsabschluß, danach jährlich über insgesamt fünf Jahre durch Serokontrollen und deren quantitative Auswertung in Verdünnungsreihen erfolgen. Einige Monate nach Behandlungsabschluß kann mit der Negativierung der klassischen Seroreaktionen gerechnet werden, und zwar umso früher, je früher der Behandlungsbeginn gelegen hat (12).

Zeigen Patienten mit b e h a n d e l t e r p r i m ä r e r S y p h i l i s nach 9 Monaten noch keine negativen Seroreaktionen, so werden sie routinemäßig einer zweiten Behandlung unterzogen. Weisen Zellgehalt, Gesamtprotein oder Serologie des Liquors atypische Ergebnisse auf, empfiehlt Fiumara (32) 9 Mill. E, ansonsten 6 Mill. E Penicillin.

Bei der Primärsyphilis sind nach Fiumara (32) 2 % Therapieversager nach Penicillintherapie zu erwarten.

Gelegentlich kann eine Seronegativität auch bei behandelter sekundärer Syphilis vorkommen, die aber bei wiederholten Untersuchungen und quantitativen Tests meist positiv wird. Bei Behandlung werden dann ca. 98 % innerhalb eines Jahres, die restlichen 2 % innerhalb von zwei Jahren seronegativ. Bei gelegentlich vorkommender Wassermann-Festigkeit hängt das weitere Verfahren von den anderen Seroreaktionen ab. Sind diese positiv, wird eine Lumbalpunktion sowie eventuell eine neue Behandlung empfohlen (32). Das gleiche gilt, wenn nach einem Jahr keine seronegative Reaktion eingetreten ist. Sind Zellzahl, Gesamtprotein oder Davis-Hinton-Reaktion dann atypisch, wird mit 9 Mill. E Penicillin behandelt, ansonsten genügen 6 Mill. E (32).

Die Zahl der Therapieversager bei der sekundären Syphilis nach einmaliger Penicillintherapie gibt Fiumara (32) mit 5 - 10 % an. In diesen Fällen genügt gewöhnlich eine einmalige Wiederbehandlung.

T h e r a p i e d e r N e u r o s y p h i l i s

Nach Fiumara (32) werden Patienten mit Neurosyphilis zunächst einer Behandlung mit 9 - 12 Mill. E Penicillin unterzogen. Je nach Ausgang des vorangegangenen Liquorbefundes wird der Liquor in 3- bis 6-monatigen Abständen überprüft, insgesamt mindestens dreimal. Dabei ist die Zellzahl wichtigster Indikator für die Aktivität der syphilitischen Infektion des Zentralnervensystems. Auch das Gesamtprotein und natürlich auch der serologische Liquortest werden für die Diagnose der Neurosyphilis herangezogen.

Die Zellzahl sollte 6 Monate nach Behandlungsbeginn wieder normal sein. Andernfalls muß eine erneute Therapie vorgenommen werden. Dies gilt auch für den Fall, daß das Gesamteiweiß nach 6 Monaten keine Verminderung zeigt (32).

Die serologischen Liquorreaktionen können noch nach vielen Jahren positiv sein, sollen aber nach einem Jahr eine quantitative Titerabnahme aufweisen. Andernfalls ist ebenfalls eine Wiederbehandlung nötig (32).

B e h a n d l u n g a n d e r e r S p ä t s y p h i l i s f o r m e n

Andere Formen der Spätsyphilis werden mit 6 Mill. E Penicillin behandelt. Bereits nach 48 Stunden zeigen sich nach Fiumara (32) die ersten Veränderungen. Gummien verschwinden auf die Therapie hin. Alle Patienten, ein-

schließlich derer mit kardiovaskulärer Beteiligung, können mit vollen therapeutischen Dosen behandelt werden (32).

K o n n a t a l e S y p h i l i s

Um eine konnatale Syphilis zu verhindern, sollte eine infizierte Mutter bereits vor der 16. Schwangerschaftswoche behandelt werden. Je später mit der Therapie begonnen wird, desto größer ist das Risiko. Ansonsten gelten, je nach Stadium die allgemeinen Behandlungsrichtlinien (32).

T h e r a p i e d e r s y p h i l i t i s c h e n O h r e r k r a n k u n g e n

Als Therapie der Syphilis im Ohrbereich gibt Theissing (123) Penicillin in Verbindung mit Wismut an. Neben der Penicillinbehandlung werden hier zusätzlich alle 3 Tage Wismutgaben verabreicht (z. B. Bismogenol, Frauen 0,5 bis 1,5, Männer 1,0 - 2,0), wobei ständig der Urin zu überwachen ist. Vor der ersten Penicillineinspritzung sollen 2 - 3 Wismutgaben erfolgen. Penicillin und Wismut sollen an verschiedenen Tagen gegeben werden. Die Penicillindosis soll normalerweise 10 - 12 Mill. E pro Kur betragen. Ein Einschleichen mit 300 000 - 400 000 E, dann mit 1 Mill. E wird empfohlen (123). Nach etwa 2 Monaten kann eine, eventuell nach weiteren 2 Monaten eine zweite Wiederholungskur erfolgen. Portmann (102) empfiehlt hier 600 000 - 800 000 E täglich über 2 - 4 Wochen. Eine ständige Beobachtung des Patienten ist erforderlich, um bei Auftreten eines Rezidivs sofort eine weitere Kur anschließen zu können. Theissing (123) erwähnt eine Einleitungs- und Zwischenkur mit Jod bei der Spätsyphilis mit Erscheinungen an inneren Organen. Anschließend erfolgt eine vorsichtige Verabreichung von

reinem Penicillin in Dosierungen, die sich von 200 000 E bis zu 1 Mill. E steigern. Dabei steht er aber im Widerspruch mit anderen Autoren (siehe Therapie).

Außer dem Wismut wurde auch das Neosalvarsan zur Kombinationsbehandlung herangezogen. Wegen seiner geringen Effizienz und seiner Nebenwirkungen kommt ihm aber in der neueren Literatur keine Bedeutung mehr zu.

Pellegrini, Orsini, Frimas und Jeanneton (97) kombinierten die Antibiotikabehandlung mit Cortison-, Vitamin- und Auto-Hämotherapie.

Allgemeine Einigkeit besteht darüber, daß die Behandlung der Innenohrsyphilis so früh wie möglich einsetzen muß. Je später sie beginnt, desto größer ist das Risiko irreparabler Schäden. Loch und Tucker (69) fanden bei ihren Untersuchungen über luische Meningitis und Neurolabyrinthitis bei Behandlungsbeginn bis zu 4 Wochen nach Eintritt der Gehörschädigung eine wesentliche Verbesserung bzw. völlige Wiederherstellung. Bestand der Schaden schon länger, trat nur geringe Hörverbesserung bzw. gar kein Erfolg ein. Dies gilt genauso für die späte konnatale Lues, wobei die Prognose aber noch schlechter ist. Ein Anhalten des Krankheitsfortschreitens wird hier zum Teil schon als Erfolg angesehen (45).

Das Eintreten der Hörverbesserung kann nach Loch und Tucker (69) zwischen dem 12. Tag und dem 6. Monat nach Therapiebeginn liegen, wobei die Wirkung zuerst bei den tiefen und später bei den hohen Tönen eintritt. Während die Hörschädigung im fortgeschrittenen Stadium sehr schwer bzw. gar nicht zu beeinflussen ist, beobachtete Salonna (107) bei den Schwindelerscheinungen vielfach einen Rückgang.

Tanaka und Sato (121) erzielten mit einer Fiebertherapie, die sie mit der Penicillinkur kombinierten, bei der Labyrinthlues gute Erfolge. Speziell bei Meningitis

luica trat eine prompte Gehörverbesserung ein, ebenso bei später Neurolues mit Oktavusschäden. Bei der Hälfte ihrer 14 tauben Patienten konnten sie eine Hörverbesserung erzielen, und die lästigen Ohrgeräusche besserten sich immer.

Cernea (22) berichtet, daß bei der konnatalen Lues die seltenen Mittelohrerkrankungen immer therapeutisch zu beeinflussen sind, während die Labyrinthschäden des fortgeschrittenen Stadiums kaum eine Besserung zeigen.

Theissing (123) gibt auch für die konnatale Innenohrlues als Therapie die wiederholte Penicillin-Wismut-Kur an, eventuell verbunden mit einer ACTH-Behandlung zur Herabsetzung der Bindegewebsreaktion. Auch auf Cortison in Verbindung mit Penicillin wird hingewiesen. Murphy und Mitarbeiter (91), Patterson (96) sowie Karmody und Schuknecht (60) stellten bei nachfolgendem Therapieschema zeitweise Besserung, Stillstand oder Rückgang der Schädigung fest:

30 mg Prednison täglich in mehreren Dosen 1 Woche lang; dann 20 mg täglich drei Wochen lang; danach jeden Monat Dosisreduzierung um 2,5 mg täglich, wenn ein Fortschritt erkennbar ist. Zuvor erfolgt eine Vorbehandlung mit 6,5 Mill. E Penicillin.

Dawkins und Mitarbeiter (24) erreichten eine Besserung bei reiner Steroid-Therapie in 2 von 9 Fällen. Sie vertreten die Ansicht, daß die Steroidtherapie kombiniert mit der Penicillinbehandlung durchaus Erfolg zeitigen kann.

Kortison hat gegenüber ACTH die Vorteile, daß es peroral anzuwenden ist und daß es direkt auf das Gewebe wirkt, also nicht wie ACTH auf die Nebennieren mit der Gefahr der Nebennierenrindenhyperplasie (106).

Zu einer neuen Erkenntnis auf dem Gebiet der Therapie der konnatalen Syphilis gelangten Kerr, Smith und Landau (62) aufgrund von Forschungsergebnissen, die Smith, Israel (118), Goldmann und Girard (41) erarbeiteten. Diese entdeckten lebensfähige Spirochäten, die morphologisch nicht von *Treponema pallidum* zu unterscheiden waren, im Kammerwasser von antiluisch behandelten, seronegativen Patienten, die zum Teil nicht nur an interstitieller Keratitis, sondern auch an Taubheit litten. Eine nochmalige Behandlung mit Penicillin brachte keine Verbesserung, während nach einer Therapie mit hohen Ampicillindosen keine Spirochäten mehr im Kammerwasser nachgewiesen werden konnten.

Kerr und Mitarbeiter (62) nahmen an, daß bei der Labyrinthitis die Verhältnisse ähnlich liegen, und zwar deshalb, weil das Penicillin im Gegensatz zum Ampicillin die Blut-Perilymph- oder Blut-Endolymphschranke nicht überwinden kann. Daraufhin angestellte Untersuchungen über die Ampicillinkonzentration in der Perilymphe ergaben; daß die minimalen Hemmkonzentrationen für Spirochäten deutlich überschritten wurden bzw. daß die Konzentrationen sogar bakterizid waren. Weitere Versuche und Behandlungserfolge bei reversiblen Innenohrschädigungen durch Syphilis führten zu folgender Therapieempfehlung:

anfangs 4 Wochen lang 1,6 mg Ampicillin oral alle 6 Stunden. Eventuell zusätzlich Prednison-Therapie, und zwar über 10 Tage 3-mal täglich 10 mg, danach allmählich Dosisreduzierung.

Diese Behandlung führte in Fällen, in denen noch Hoffnung bestand, zur Besserung, zumindest brachte sie aber einen Stillstand des Leidens (62).

XIV L I T E R A T U R

- 1) A l e r g a n t , C. D. : Eighth Nerve Deafness in Early Syphilis.
Brit. J.vener.Dis. 41, (1965) 300
- 2) A l e x a n d e r , G. : Erkrankungen des Ohres bei der erworbenen Syphilis. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. XVII/1, Hrsg. J. Jadassohn, J. Springer, Berlin (1929)
- 3) A l e x a n d e r , G. : Congenitale Syphilis und Ohr. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, XIX., Hrsg. J. Jadassohn, J. Springer, Berlin (1927)
- 4) A l m o u r , R. : The labyrinth tests as an aid in the diagnosis of syphilis of the central nervous system.
N.Y.St.J.Med. 62 (1962), 547
- 5) A m e r i s o , J. : Mandelschanker.Rèv. méd. legal (Rosario) 22 (1932), 1098
- 6) A r n d t : zitiert nach Eickhoff (29)
- 7) A u b i n , L. : Les formes pseudotuberculeuses de la syphilis nasale.
Ann.Oto-laryng.(Paris) 52 (1933), 1189
- 8) B a r o n , F. , B. D e j o u r : Surdit  et syphilis cong nitale tardive.
Rev. laryng.88, (1967) 877

- 9) B e c k , O. : Syphilis des Ohres und seiner zentralen Bahnen. In: Handbuch der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Bd. 6/2, 650, Hrsg. A. Denker, O. Kahler, Springer, Berlin (1926)
- 10) B e c k m a n n , G. : Die Syphilis des Larynx, In: HNO-Heilkunde. Hrsg. Berendes, Link, Zöllner. Bd. II/1 (1963)
- 11) B e y e r , A. : Lues des Mittelohres. Beitr. Anat.etc.Ohr 16 (1921), 266
- 12) B r a u n - F a l c o , O. : Die Therapie der Frühsyphilis. Dtsch.med.Wschr. 95 (1970), 1611
- 13) B r e d t , W. und T u p a t h - B a r n i s - k e , R. : Fluoreszenzserologischer Nachweis eines in Syphilitikerseren vorkommenden Antikörpers gegen ein hitzestabiles Antigen der Reiter-Treponemen. Arch.klin.exp. Derm. 299, (1967) 117
- 14) B r i s o t t o , P. : La ricerca del treponema nel temporale e nella tonsilla faringea degli ereditari. Atti Clin. oto-rinolaring. Roma 23 (1925), 275
- 15) B r o w n , W. J. : Role of Public Health and Private Medicine in the Eradication of Syphilis. M.Clin.North America 48 (1964), 573
- 16) B r ü h l , G. : Ein Fall von nervöser Taubheit bei Tabes. Z. Ohrenheilk. 52 (1906), 232
- 17) B r ü h l , G. : Ein histologisch untersuchter Fall von Neuritis acustica syphil. Beitr.Anat.etc.Ohr 13 (1919), 180

- 18) Buchanan, C. S. and J. R. Hase -
rick: FTA-ABS Test in Pregnancy.
Arch.Derm.Vol. 102, (1970) 322
- 19) Burckhard, W.: Atlas und Praktikum
der Dermatologie und Venerologie. Urban und
Schwarzenberg, München (1966)
- 20) Butlin, H. T.: Discases of the Tongue,
Lea Brothers & Co., pp. 168 - 183,
Philadelphia (1885)
- 21) C al e a r o , C. : Die luischen Tonsilli-
tiden. Arch.ital.Otol. 70 (1959), 423
- 22) C e r n e a , R. : Diagnose, Differentialdiagno-
se und Klinik der Erscheinungen der congeni-
talen Syphilis am Ohr.
Dtsch.med.J. (1952), 212
- 23) D a l s g a a r d - N e i l s o n , E.:
Correlation Between Syphilitis Interstitial
Keratitis and Deafness.
Acta Ophtal. 16, (1938) 635
- 24) D a w k i n s R. S. , M. S h a r p ,
A. W. M o r r i s o n : Steroid Treatment
in Congenital Syphilitic Deafness.
J.laryng. 82 (1968) 157
- 25) D a r i e r , J. : Ulceres trophiques de la
bouche et des fosses nasales.
Ann. dermat. syph. (Paris) 8, (1937) 97
- 26) D e a c o n , W. E. , V. H. F a l c o n ,
A. H a r r i s : A Fluorescent Test for
Treponemal Antibodies. Proc. Soc.exp.Biol.
(N.Y.) (1957) 96

- 27) Dawkins, R. S., M. Sharp,
A. W. Morrison: Steroid Treatment
in Congenital Syphilitic Deafness.
J. laryng. 82, 157 (1968) 1095
- 28) Demme, H.: Neurologie. Handbuch der inne-
ren Medizin. Bd. 5, Teil 3, Springer, Berlin
(1953)
- 29) Eickhoff, H.: Die spezifischen Erkran-
kungen in Mund und Rachen. In: HNO-Heilkunde,
Hsg. von Berendes, Link, Zöllner, Georg Thie-
me Verlag Stuttgart (1963)
- 30) Finger, E.: Syphilis der Schleimhaut
der Mund- und Rachenhöhle. In: Hdb. der Haut-
und Geschlechtskrankh., Bd. 16/1, Hrsg.
J. Jadassohn, J. Springer, Berlin (1930)
- 31) Fiorelli, E.: Beidseitige Rekurrens-
lähmung beim Kleinkind infolge Lues congenita.
Mschr. Öhrenheilkunde 101, (1967) 375
- 32) Fiumara, N. J.: Moderne Diagnostik
und Behandlung der Syphilis.
Fortschr.Med. 86, (1968) 814
- 33) Fiumara, N. J., S. Lessell:
Manifestations of Late Congenital Syphilis.
Arch.Derm.-Vol 102, (1970) 78
- 34) Follmann: Extragenitale Syphilisinfek-
tion an 6 Gliedern der Familie.
Zbl. Haut- und Geschlechtskrankh. 45 (1933)
657

- 35) F o u r n i e r , P. : Chancre Pamygdale.
Gaz.Méd.Chir. 42 (1895), 37
- 36) F o u r n i e r , P. : Des glossites ter-
tiaires. Zit.nach Eickhoff (29)
- 37) F o u r n i e r , P. : Gommès syphilitiques.
Indep.méd. (1899), 49
- 38) G a r e l : De la dysphagie douloureuse pro-
longée comme signe révélateur de la syphilis
de la gorge. The Laryngoscope (1908)
- 39) G e r b e r , P. H. : Die Syphilis der Mund-
höhle, des Rachens und der Speicheldrüsen.
Handb. der Geschlechtskrankheiten, Bd. III/1,
Hrsg. J. Jadasson, S. Ehrmann, S. Groß,
Wien (1913) 1
- 40) G e r b e r , P. H. : Die Syphilis der Nase.
S. Karger, Berlin (1910)
- 41) G o l d m a n n , J. N., G i r a r d , K. F. :
Intraocular Treponemes in Treated Congenital
Syphilis. Arch.Ophthal. 78, (1967) 47 - 50
- 42) G r e i t h e r , A. : Die Syphilis. In:
Dermatologie der Mundhöhle und der Mundumge-
bung. G. Thieme, Stuttgart (1955)
- 43) G r e g o r c z y k , K. : Vorkommen, Nachweis
und Bedeutung fluoreszenz-optisch erfassbarer
Treponemen-Antikörper bei der Syphilis
(Tl 1 - 4) ärztl. Lab. (1966) Heft 8 - 11
- 44) G r ü n b e r g , K. : Über Spirochätenbefund
im Felsenbein eines luetischen Fetus.
Z. Ohrenheilk. 63 (1911), 1

- 45) G s t a l t n e r , H. : Zum Krankheitsbild
der Lues congenita des Ohres.
Mschr.Ohrenheilk. 94 (1960), 67
- 46) G ü t t i c h , A. : Studien zur Pathologie
der Abweichreaktion. Beobachtungen bei Lues.
Beitr. Anat. etc. Ohr. 16 (1921), 243
- 47) H a h n , R. D. , P. R o d i n , H. L. H a s -
k i n s : Treatment of neural Deafness With
Prednisone. J. Chronic. Dis. 15, (1962) 395
- 48) H a j e k , M. : Syphilis der Mundhöhle, des
Rachens und des Nasenrachenraums. In:
Hdb. der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Hrsg.
A. Denker, O. Kahler, J. Springer, Berlin
(1928)
- 49) H a j e k , M. : Syphilis der Nase und der
Nebenhöhlen. In: Handbuch der Hals-Nasen-
Ohren-Heilk., Bd. 4, Hrsg. A. Denker,
O. Kahler, J. Springer, Berlin (1928)
- 50) H a j e k , M. u. G r o s s m a n n : Bei-
träge zur Syphilis der oberen Luftwege. Be-
richt der dtsch. otol.-laryngol.-rhinol.-Ge-
sellschaft (1922)
- 51) H e i t m a n n , H. J. : Experimentelle Unter-
suchungen bei der Syphilis. Fortschr.med. 89,
(1971) 1028
- 52) H e r z f e l d , G. : Die Abweichbewegungen
bei Normalen und Luikern.
Beitr.Anat.etc.Ohr 22 (1925), 141
- 53) H o f e r , G. : Die Syphilis des Kehlkopfes.
In: Handb. der HNO-Heilk., von Denker,
Kahler, J. Springer, Berlin, (1928)

- 54) H o f f e r , J. G. : Beiträge zur pathologischen Anatomie des Ohres bei congenitaler Lues. Arch. Ohrenheilk. 90 (1913), 117
- 55) H o f f m e i e r , H. M. : Mundschleimhautbefunde bei Lues. HNO Berlin 16, (1968) 73
- 56) H o f m a n n , K. : Isolierte einseitige Vestibularausschaltung bei invertierter Lues. Ost.Otol.Ges. 29, (1922) 11
- 57) H o f f m e i e r , H. M. : Mundschleimhautbefunde bei Lues. HNO Berlin 16, (1968), 73
- 58) H o m m e r i c h , K. W. : Hennebert'sches Fistel-Symptom bei Lues acquisita. H.N.O. (Berlin) 6 (1958), 244
- 59) J e s c h e k , I. : Theorie und Klinik der Stimmbandlähmung. Arch.Ohr.-Nas. Kehlk.h.k. Berlin 162, (1953) 169
- 60) K a r m o d y , C. S., H. F. S c h u - k n e c h t : Deafness in Congenital Syphilis. Arch Otolaryng. Vol. 83, (1966) 44 - 53
- 61) K l e i n i n g , E. : Diagnose und Therapie der dermatologischen Erkrankungen in der Mundhöhle, ausschließlich der Viruskrankheiten. Z.Laryng.Rhinol. 36 (1957), 117
- 62) K e r r , A. G. , G.D.L. S m y t h , H. D. L a n d a u : Congenital Syphilitic Labyrinthitis. Arch. Otolaryng. Vol. 91, (1970) 474

- 63) K i r a l y , K. : Quantitative fluorescent treponemal antibody (FTA) studies with balamitis an "problem" sera.
Path.Microbiol. 29, (1966) 75
- 64) K o n s t a n t , G. H. : Vererbbaare, falsch-positive Luesseroreaktionen.
Diagnostik 8 (1972), 393
- 65) K r a s s i n g , M. : Zur Histologie der metasyphilitischen Oktavuserkrankungen.
Z.Hals-Nas.-Ohrenheilk. 7 (1924) 152.
- 66) L a n g e , A. : Leitfaden der med. Mikrobiologie, Tropon, Köln-Mühlheim (1966)
- 67) L e s s e r , E. : Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. II, Hrsg. J. Jadassohn, Berlin (1930)
- 68) L e v y - B i n g , P. C a m u s : Chancre syphilitique de l'amygdale linguale.
Ann.Mal.vénér. 26, (1931) 39
- 69) L o c h , W. E. , H. A. T u c k e r : Penicillin treatment of nerve deafness due to syphilis. Ann.Otol. (St.Louis) 57 (1948), 167
- 70) L ü s c h e r , E. : Lehrbuch der Ohrenheilk.
Springer, Wien (1952)
- 71) L u g e r , A. : Antibiotic Treatment of Venereal Diseases. In: Current Problems in Dermatology, Bd. 2, Verl. S. Karger, Basel (1968)
- 72) L u n d , R. : La neuro-labyrinthite syphilitique. Acta.otolaryng. 3 (1922), 331

- 73) M a d u r o : Les modifications que le terrain syphilitique imprime à l'évolution de certaines affections des voies respiratoires supérieures. Ann.Oto-laryng. (Paris) 52, (1933) 521
- 74) M a e k e r , R. : Luische Veränderungen im Bereich der Mundschleimhaut. Dtsch.zahnärztl.Z. 25, (1970) 1177
- 75) M a n a s s e , P. : Erkrankung des Labyrinthes etc. bei Syphilis. Z. Ohrenheilk. 39 (1901), 7
- 76) M a r s c h i k : Das kleingummöse Syphilid des Rachens. Wien.klin.Wschr. (1908), 16
- 77) M a t z , K. , H. - H. S c h a s s a n : Die moderne Lues-Serologie. Dtsch.med.Wschr. (1965) 1294
- 78) M a y e r , O. : Histologische Untersuchung zur Kenntnis der Entstehung der Taubheit infolge angeborener Syphilis. Arch. Ohrenheilk. 77 (1908), 189
- 79) M a y e r , O. : Vier klinisch und histologisch untersuchte Fälle von Tabes etc. Beitr.Anat. etc.Ohr 21 (1924), 153
- 80) M a y r , H. K. : Fehldiagnosen bei Tonsillarschanker. Med.Welt (Berlin) (1942) 167
- 81) M c C a r t h y , P. L. and G. S h k l a r : Diseases of the Oral Mucosa. (New York, 1964) McGraw-Hill Book Company, pp. 54 - 59

- 82) M e m m e s h e i m e r , A. R. : Syphilis
in modernen Großstädten.
Dtsch.med.Wschr. 89, (1964) 2021
- 83) M e y e r , O., J. S. F r a s e r :
Pathological Changes in the Ear in Late
Congenital Syphilis, J. Laryng. 51,
683 - 714, (1936) 755
- 84) M e y e r , J., G. S h k l a r : The oral
manifestations of acquired syphilis; a study
of eighty-one cases. Oral.Surg. 23, (1967) 45
- 85) M e y e r - B o t h l i n g , H. - J. : Über
die luische Speiseröhrenentzündung (Lues II).
Z.Laryng.Rhinol. 1 (1948) 71
- 86) M e y e r - R o h n , J. : Die Geschlechtskrank-
heiten. In: Haut- und Geschlechtskrankh., Bd.2,
Hrsg. Bode-Korting, Stuttgart (1970)
- 87) M e y e r - R o h n , J. : Erste Erfahrungen
und Ergebnisse mit dem FTA-Test. Hautarzt 15,
(1964) 673
- 88) M o o r e , M. B. : The Epidemiology of Sy-
philis. J.A.U.A. 186, (1963) 831
- 89) M o r t o n , R. S. : Cortisone therapy in
cong.syph.nerve deafness.J.Laryng. 71 (1957)
850
- 90) M o u r e : Zit. nach Terracol (125)
- 91) M u r p h y , E. A., R. D. H a h n ,
H. L. H a s k i n s : Nerve deafness asso-
ciated with congenital syphilis, Report of a
case treated with prednison and penicillin.
J.Amer.med.Ass. 167 (1958), 1925

- 92) N a g e r , R. : Klinische Beiträge zur funktionellen Prüfung des hereditär-luetisch erkrankten Ohres. Verh.dtsch.Otol.Ges. 20 (1911), 240
- 93) N a g e r , F. R. , M. M e y e r : Die Erkrankungen des Knochensystems und ihre Erscheinungen in der Innenohrkapsel des Menschen. Karger, Berlin (1932)
- 94) N e b l e t t , T. R. , T. K. B u r n h a m , L. R. M e r r i a n und G. F i n e : Treponemal antibody in nonsyphilitic, positive antinuclear factor sera. J. Invest.Derm. 46, (1966) 84
- 95) P a n c r o a s t , H. K. , E. P. P e n d e r - g r a s s and S c h a e f f e r : The Head and Neck in Roentgen Diagnosis. Hrsg. Charles C. Thomas, Springfield (1940), 177
- 96) P a t t e r s o n , M. E. : Congenital Luetic Hearing Impairment. Treatment with Prednisone. Arch.Otolaryng.Vol 87, (1968) 70
- 97) P e l l e g r i n i , G. , P. O r s i n i , J. L. D e F r i m a s , C. J e a n n e - t o n : Surdit  bilat rale rapidement progressive par neurolabyrinthite syphilitique. Rev.Oto-neuro-ophtal. 41, (1969) 203
- 98) P e r l m a n n , H. B. , J. H. L e a k : Late Congenital Syphilis of the Ear Laryngoscope 62, (1952) 1175
- 99) P e t z o l d t , D. : Immunfluoreszenztechnik in der Diagnostik von Geschlechtskrankheiten. Fortschr.Med. 18, (1968) 799

- 100) P e t z o l d t , D. : Der FTA-Test
(Prinzip, Methodik, Resultate).
Med.Welt (1964), 282.
- 101) P e t z o l d t , D. und T u p a t h - B a r -
n i s k e R. : Zur spezifischen serologi-
schen Luesdiagnostik.
Dtsch.med.Wschr. 90, (1965) 59
- 102) P o r t m a n n , M., P. G r i m a l d i :
Surdités et syphilis. Rev. Laryng. (Bordeaux)
74 (1953), 457, 540
- 103) R e b a t t u , J. : Etudes des réactions
labyrinthiques au cours du tabes.
Rev.Laryng.(Bordeaux) 46 (1925), 746
- 104) Beiträge zur luetischen Erkrankung des Hörorgans.
Orv.Hetil. 67 (1923), 351
- 105) R i l l e , J. H. : Über distanzierte syphi-
litische Primäraffekte. Ein neuer Gesichts-
punkt zur Frage der Prognose der Syphilis.
Arch.Derm.Syph. 189 (1949), 294
- 106) R i u s , M. : Heredo lues auricular tardia:
Resultados terapeuticos con la orsociacion
de penicillina y cortisona.
An.oto-rino-laring. 24 (1954), 117
- 107) R u b a l t e l l e , E. : Sifilide terziaria
della larynge, Otorino-laringital. 20 (1952), 1
- 108) S a l o n n a , Fr. : La terapia penicillinica
nella neurolabyrinthite luetica et nella sifili-
de in generale. Arch.ital.Otol. 61 (1953), 353

- 109) S a n t l e r , R. : In: Hdb. der Haut- und Geschlechtskrankh. Bd. IV/2, Hrsg. F. Bergmann, München (1961)
- 110) S c a l o r i : Un caso di sifiloma iniziale della tonsilla linguale et della zona contigua di una tonsilla palationa. Valsalva 8 (1932), 372
- 111) S c h m i e d e l , R. : Kehlkopftuberkulose und Kehlkopflues. HNO-Wegweiser 1 (1949), 401
- 112) S c h u e r m a n n , G r e i t h e r , H o r n s t e i n : Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. München-Berlin-Wien (1966)
- 113) S c h u k n e c h t , H. F. : Menière's Disease: A Correlation of Symptomatology and Pathology. Laryngoscope, 73 (1963) 651
- 114) S c h u k n e c h t , H. F. , J. T. B e n i t e z , J. B e e k h u i s : Further Observations on the Pathology of Menière's Disease. Ann.Otol. 71, (1962) 1039
- 115) S e d z i a k , R. : Über die Kehlkopferscheinungen bei Erkrankungen des ZNS. Polska Gaz. lek. 21, (1899) 24
- 116) S h a m b a u g h j r. : U.S. Department of Health, Education and Welfare: V.D. Fact Sheet of 1963, Public Health Service Publication No. 341, Government Printing Office, Washington D.C. (1963), Ref.Zbl. HNO-Heilk. 85, (1964/65) 201
- 117) S m i t h , J. L. : Spirochetes in Late Seronegative Syphilis, Penicillin Notwithstanding. Springfield, III, (1969)

- 118) S m i t h , J. L. , C. I s r a e l : The Presence of Spirochaetes in Late Seronegative Syphilis. JAMA 199, (1967) 980
- 119) S m o l e r , J. , S. L. P i n t o , G. V i v a r , I. O r t e g a : Syphilis: a difficult diagnosis? Laryngoscope 78, (1968) 404
- 120) S t e i n e r , M. , W. A. A l e x a n d e r : Primary syphilis of the gingiva. Oral Surg. 21, (1966) 530
- 121) T a n a k a , Y. , M. S a t o : Penicillin treatment combined with fever therapy for the labyrinth syphilis. Nippon Jibi-Inkoka Gakkai Kaiho (J.oto.rino-laryng.Soc.Japan) 55 (1952) 896 (englische Zusammenfassung)
- 122) T e r r a c o l , J. : Les maladies des fosses nasales. Masson, Paris (1953)
- 123) T h e i s s i n g , G. : Syphilis des Ohres. In: Hdb. der HNO-Heilk., Hrsg. Berendes, Link, Zöllner, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1963)
- 124) T h e i s s i n g , G. , M. B. T h i e l e m a n n : Über Vestibularuntersuchungen bei Lues. Z.Hals-Nas.-u. Ohrenheilk. 21 (1928), 539
- 125) T h o m a , G. , H. M. G o l d m a n n : Oral Pathology, ed, 5, C.V. Mosby Company, St. Louis (1960)

- 126) T r a m i e r , G . , P . L a t o u r e l l e ,
J . R a n q u e u n d T a m i n e , P . :
Réactivations de immunofluorescence dans cer-
tains cas de syphilis anciennes.
Bull.Soc.franc.Derm.Syph. 73, (1966) 522
- 127) U n g e r e c h t , K . : Syphilis des Ösophagus.
Aus: HNO-Heilk., Hrsg. J. Berendes, R. Link,
F. Zöllner Bd. II/1 s. 555 (1963)
- 128) U r b a n t s c h i t s c h , V . : Zur Diffe-
rentialdiagnose Gumma oder Tuberkulom des
Rachens. Mschr.Ohrenheilk. 81 (1947), 686
- 129) V . D . F a c t S h e e t o f 1963, Public Health
Service Publication No. 341, Gouvernment
Printing Office, Washington, D. C. (1963)
- 130) V o s t e e n , K . H . : Syphilis der Nase.
In: HNO-Handbuch, Bd. I, S. 347, Hrsg. J. Be-
rendes, R. Link, F. Zöllner, Stuttgart (1964)
- 131) V y s l o n z i l , E . : Lues laryngis.
Mschr. Ohrenheilk. 85 (1951), 72
- 132) W a g e m a n n , W . : Audiologische Beobach-
tungen bei luischen Ohrschäden. H.N.O.(Berl.)
4 (1954), 129 und 7 (1958) 29
- 133) W a g e m a n n , W . : Über die Inkonstanz der
vestibulären Befunde bei der Labyrinthsyphi-
lis. Z.Laryng. Rhinol. 37 (1958), 114
- 134) W e b e r , G . : Luesinfektion des Feten oder
Neugeborenen durch die erkrankte Mutter.
Dtsch.med.Wschr. 90, Jg. 1642 (1965)

- 135) Z a n n i , G. : Reperto di spirochete nella
membrana timpanica e nel tratto periferico
del nervo acustico dei feti ereto-luitici.
Atti Clin.oto-rinolaring.Roma 23 (1925), 395
- 136) Z a n g e , J. : Syphilisdiagnose im Bereich
der oberen Luft- und Speisewege.
Dtsch.Gesundheit.Wes. 4 (1949), 600
- 137) Z a n g e , J. : Erkrankungen des Ohres bei
Lues. Münch.med.Wschr. 76 (1929) 114.

L e b e n s l a u f

Werner Riedel

geboren am 1.2.1946

in Nürnberg

als Sohn des Ingenieurs Hans Julius Riedel
verstorben 1951

und seiner Ehefrau Kathinka, geb. Schlötter.

Besuch der Volksschule von 1952 - 1956, anschlie-
ßend der Oberrealschule in Nürnberg. 1965 Abschluß
mit der Reifeprüfung. 1965 - 1967 Bundeswehrdienst-
zeit in Lorch/Rhein und Regensburg. Zehnsemestriges
Zahnmedizinstudium an der Universität Erlangen -
Nürnberg. Ablegen der Naturwissenschaftlichen Vor-
prüfung am 5.3.1969, der zahnärztlichen Vorprüfung
am 22.9.1970, Abschluß mit der zahnärztlichen Prüfung
und Approbation als Zahnarzt am 26.6.1973. Seit 1974
Tätigkeit als zahnärztlicher Assistent in Karlsfeld/
Krs. Dachau und Ingolstadt.

Nürnberg

Werner Riedel

